FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N° 940

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denis, Charles, Léon MORIN

Né le 6 Mars 1936, à Boulogne-Billancourt (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude du traitement de l'akinésie parkinsonienne par un nouveau corps chimique : la chlorimipramine (C. 34.586)

Président : M. MICHAUX, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denis, Charles, Léon MORIN

Né le 6 Mars 1936, à Boulogne-Billancourt (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude du traitement de l'akinésie parkinsonienne par un nouveau corps chimique : la chlorimipramine (G. 34.586)

Président : M. MICHAUX, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique	DENOIX (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) ..	SOULIÉ (P.)
— cardiol. (Boucicaut) ..	LENÈGRE (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* LORTAT-JACOB (J.-L.) ; BAUMANN (J.) - *Cochin :* LEGER (L.) - *Hôtel-Dieu :* PATEL (J.) - *Saint-Antoine :* GOSSET - *Salpêtrière :* SICARD (A.) - *Tenon :* OLIVIER (Cl.).	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ..	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	PADOVANI (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	CAUCHOIX (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	MATHEY (J.)
— dermatol. (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	DECOURT (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
— chir. et gynéc. (Broca)	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	DEGOS (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
— maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
— médicales : *Bicêtre :* DEPARIS (M.) - *Broussais :* MILLIEZ (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* BARIÉTY (M.) - *Pitié :* DREYFUS (G.) - *Saint-Antoine :* CONTE (M.) ; KOURILSKY (R.) ; BOUDIN (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ...	DEBRAY (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)

	MM.
— médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) .	GARCIN (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* LACOMME (M.) - *Saint-Antoine :* MERGER (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— ophtalmolog. (Cochin).	BREGEAT (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
— pédiatrie (Trousseau) .	MOZZICONACCI (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
— rhumatol. (Lariboisière)	SÈZE (S. DE)
— stomatol. (Salpêtrière) .	DECHAUME (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard)	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
— toxicologique (Widal) .	GAULTIER (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— urologique (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié)	RAMBERT (P.)
— (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) .	POILLEUX (F.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ...	BASTIN (R.)
Médecine : AZERAD (E.) ; BOUR (H.) ; CAROLI (J.) ; DREYFUS (B.) ; GROSSIORD (A.) ; LAMBLING (A.) ; LAUNAY (Cl.) ; PAYET (M.) ; PERRAULT (M.) ; SIGUIER (F.) ; WORMS (R.).	
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROSOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

En hommage à leur dévouement.

En témoignage de la reconnaissance que je leur voue et de la profonde affection que je leur porte.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES FRÈRES

A MA SŒUR

A Monsieur le Professeur MICHAUX

Professeur de Clinique de Neuro-Psychiatrie Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur J. SIGWALD

Ancien Chef de Clinique Neurologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin-Chef de Service du Groupe Hospitalier Paul-Brousse

Il nous a suggéré ce travail en nous confiant quelques-unes de ces nombreuses observations durant notre passage dans son Service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour la sollicitude dont il nous a toujours gratifié et pour les conseils qu'il n'a cessé d'apporter à notre travail.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUÉNU

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

C'est aux stages que nous fîmes dans leurs Services que nous devons les connaissances nécessaires à notre formation de médecin.

A MON CONFÉRENCIER D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé GUILLARD

Dont le dévouement, la compétence et la persuasion nous aidèrent grandement lors de la préparation du concours.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MON CONFÉRENCIER D'INTERNAT

Monsieur le Docteur GUTTON

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Dont les conseils et les connaissances nous furent précieux.

A MES MAITRES D'EXTERNAT
DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur BENASSY

Monsieur le Professeur FÈVRE

Monsieur le Professeur QUÉNU

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Docteur ANTONELLI

Ils nous ont dispensé un enseignement dont l'étendue et la valeur n'avait d'égal que la rigueur scientifique.

A Monsieur le Professeur DEPARIS

A Monsieur le Professeur Agrégé MANIGAND

Leur bonté, leur gentillesse, la sympathie qu'ils inspirent n'égalent que leur grand savoir.

Il nous ont permis de comprendre les malades.

Qu'ils trouvent ici l'expression particulière de notre reconnaissance.

A MES MAITRES D'INTERNAT
DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES DE LA SEINE

Monsieur le Docteur MIGNOT

Son influence fut décisive sur notre orientation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux attachement.

Monsieur le Docteur BOITELLE-LENTULLO

Dont la gentillesse à notre égard fit place à une sincère affection.

Monsieur le Professeur Agrégé MAZARS

Que cette dédicace soit un témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Docteur GRASSET
Médecin-Chef de l'Infirmerie Psychiatrique de la Préfecture de Police

Son enseignement nous fut précieux.

Monsieur le Docteur DAUMEZON

En gage de reconnaissance pour son enseignement et son érudition.

Monsieur le Docteur MISES

Ses connaissances, son intuition, sa tolérance nous permirent une meilleure compréhension de la psychiatrie infantile.

A Madame le Docteur FAVEZ-BOUTONIER

Professeur à la Sorbonne

Psychanalyste

INTRODUCTION

L'akinésie parkinsonienne est, sans conteste, un symptôme des plus pénibles et des plus gênants dont souffrent les sujets atteints de ce syndrome. C'est en effet le seul élément qui ne soit pas influencé par la thérapeutique classique.

Alors que les autres symptômes, tels que l'hypertonie, le tremblement, la rigidité, sont souvent atténués par les médications antiparkinsoniennes courantes ou par les interventions neuro-chirurgicales, seule l'akinésie n'a pu encore être améliorée d'une façon sensible par ces méthodes.

R.S. Schwab, A.C. England et E. Peterson (1959) signalent bien que les analeptiques, tels que les amphétamines, le métrazol, la strychnine, l'éphédrine, semblent améliorer ce symptôme d'incapacité, mais ils indiquent aussi que cette amélioration est minime malgré de larges doses de ces analeptiques.

Ces mêmes auteurs signalent que l'intervention sur le *globus pallidus* peut être tentée lorsque l'akinésie est unilatérale. Elle ne l'élimine pas, mais parfois, elle l'améliore un peu. Quand elle est bilatérale, l'intervention est tout à fait contre-indiquée. G. Mazars (1959) indique qu'il faut s'attendre après l'intervention, à l'apparition d'autres symptômes de la maladie causale : « La bilatéralisation, l'aggravation de l'akinésie, malgré la suppression de l'hypertonie, sont parmi les éventualités les plus fréquentes. »

Alajouanine (1958) est encore plus catégorique puisqu'il écrit à propos des résultats cliniques de la coagulation pallido-lenticulaire dans la maladie de Parkinson : « Les formes akinétiques pures semblent n'être que peu ou pas influencées par l'intervention. »

La clinique nous permet de constater que la gêne motrice éprouvée par le parkinsonien peut dépendre en partie de l'hypertonie, mais qu'elle est surtout conditionnée par ce trouble primaire qu'est l'akinésie dont l'autonomie est indiscutable. En effet, certains malades chez qui l'hypertonie est minime présentent cependant une akinésie très importante. La thérapeutique qui améliore souvent et parvient parfois

à juguler presque complètement l'hypertonie ne favorise pas pour autant l'aisance des mouvements.

J. Parkinson, dès 1817, montrait que chez trois de ses malades existaient une faiblesse et une profonde fatigue musculaires associées au tremblement et à la rigidité. Kinnier-Wilson, lui, insistait sur la difficulté marquante de la force musculaire et ne trouvait pas de rapport absolu avec la rigidité et le tremblement.

Comment pourrait-on définir l'akinésie parkinsonienne ?...

J. Sigwald (*E.M.C.*) définit l'akinésie parkinsonienne comme consistant en la difficulté et l'impossibilité qu'éprouve le malade à exécuter un mouvement, tant pour les activités automatiques que pour les activités volontaires, tant pour le geste simple que pour les mouvements associés. Elle se manifeste à la fois par des symptômes subjectifs et objectifs.

En dehors de l'hypertonie, les symptômes subjectifs sont souvent constatés par le malade lui-même, car ce sont ceux qui le gênent le plus dans les actes de la vie courante, le « paralysant » à un tel point qu'il est sous la dépendance complète d'une autre personne, ce qui provoque un retentissement émotionnel violent contribuant à lui donner un très mauvais moral. En effet, l'akinésie entrave les gestes les plus simples : le lever, le coucher, la possibilité de se retourner dans le lit, l'habillage, la toilette, en particulier le lavage du dos et le brossage des dents. La prise d'un repas, la plus ou moins grande facilité à couper la viande, la marche, la parole, l'écriture, deviennent des actes compliqués que le malade a la plus grande peine à accomplir seul. Dans les formes très avancées, il arrive que le malade éprouve dans les membres une douleur profonde mal définie.

Les mouvements déjà difficiles en eux-mêmes sont aggravés par l'augmentation d'amplitude qui apparaît dans certains gestes et par la difficulté à transformer un mouvement en un autre. Achever un geste ébauché devient très compliqué, d'autant plus que sa valeur motrice est réduite. Les tâches les plus simples ne sont pas achevées, les plus complexes ne sont même pas ébauchées.

Objectivement, l'akinésie se traduit par un certain nombre de faits que l'on peut mettre en évidence ; il existe une inaptitude plus ou moins totale à l'activité motrice avec diminution de la contraction volontaire efficace, difficulté à la mise en route d'un mouvement avec défaut de relaxation des muscles actifs, gêne extrême ou impossibilité d'assurer la cohésion des contractions associées nécessaires à un geste précis.

Les malades sont aisément suivis sur le plan clinique grâce à des feuilles de bilan mises au point par J. Sigwald et collaborateurs. Ces bilans comprennent deux parties : la première décrit les troubles sub-

jectifs éprouvés par le malade ; la seconde mentionne les troubles objectifs découverts par l'examinateur. Un système de notation chiffrée permet de suivre d'une façon précise, d'un examen à l'autre, l'évolution de la maladie.

Quelle est la nature de l'akinésie ?...

La nature de l'akinésie reste encore bien mystérieuse. Elle fut longtemps considérée comme l'élément déficitaire du syndrome extra-pyramidal, comme la paralysie est l'élément déficitaire du syndrome pyramidal, ce que semblait justifier le nom de « paralysie agitante » donnée par PARKINSON à cette maladie. Le fait qu'aucune thérapeutique, tant médicale que chirurgicale, n'était efficace semblait confirmer cette théorie.

En réalité, l'existence des kinésies paradoxales indique qu'il ne s'agit pas d'un trouble de cette nature. Même les malades les plus akinétiques, les plus inhibés par leurs maladies, au point d'être incapables d'açcomplir le moindre geste, peuvent brusquement reprendre une activité motrice pratiquement normale pendant quelques instants, voire pendant quelques minutes, sous l'influence d'une émotion intense ou en présence d'une situation sortant de l'ordinaire.

C'est ainsi que certains parkinsoniens, incapables de se déplacer par leurs propres moyens, furent capables de se lever, de se mettre à courir pour échapper à un danger, puis une fois à l'abri, retomber dans leur immobilité antérieure.

CLAUDE cite le cas d'un parkinsonien qui avait dû abandonner son métier de mécanicien à cause de son impotence motrice, et qui gagnait sa vie comme prestidigitateur ; l'émotion que provoquait en lui le fait de paraître en public lui rendait toute sa souplesse.

De tels exemples de « kinésies paradoxales » sont nombreux et viennent infirmer la théorie déficitaire de l'akinésie.

Des travaux expérimentaux effectués sur des animaux de laboratoire sont rares et, souvent, les résultats obtenus sont contradictoires. Ils ne permettent pas de définir avec précision le mécanisme de l'akinésie.

L'anatomo-pathologie montre dans le syndrome parkinsonien des lésions diffuses qui ont été surtout décrites dans le pallidum, le locus niger et le tegmentum mésencéphalique ; aussi n'est-il pas étonnant que les différents auteurs aient cherché à reproduire expérimentalement ces lésions.

Les destructions du striatum et surtout du pallidum qui, malheureusement, ne peuvent être obtenues sans lésion de l'écorce cérébrale, ont été réalisées par METTLER et collaborateurs (1957) sur le singe. Elles provoquent l'apparition d'une akinésie rappelant celle observée dans les syndromes pathologiques.

Pour cet auteur, l'akinésie, la bradykinésie, l'amimie s'interprèteraient soit comme un ralentissement des corrections posturales secondaires à des lésions striées, soit au déficit de celles-ci consécutives à des lésions pallidales du fait de la rigidité et de l'interruption d'un contingent éveillant ascendant à destination corticale.

Pour INGRAMM (1952) qui reprend et complète les travaux de RANSON et MAGOUN (1948), l'akinésie, l'amimie, le ralentissement général de l'initiative motrice, ainsi d'ailleurs qu'une tendance anormale à s'assoupir obtenue chez le chat, seraient dus à des lésions siégeant au niveau de l'hypothalamus postérieur. Ces auteurs ont obtenu chez le singe, par lésion de l'hypothalamus caudal, des apathies et des accidents typiques sans hypersomnie. Chez cet animal habituellement vif et actif, la destruction de cette région entraîne une immobilité durant des heures. Le facies reste inexpressif et les mouvements sont très ralentis. Ces résultats ont été remis en question, car il est difficile de préciser si c'est la coagulation de l'hypothalamus postérieur ou celle des formations réticulées ascendantes (dont l'hypothalamus postérieur peut être considéré comme la partie la plus crâniale) qui provoque ce comportement de l'animal.

Enfin, il est difficile de transposer intégralement chez l'homme les résultats obtenus par ces méthodes d'expérimentation animale.

Les études biochimiques de HORNYKIEWICZ ont montré, en 1963, qu'il existait chez les sujets atteints de syndromes parkinsoniens, une carence en dopamine (le précurseur de l'adrénaline) dans les formations extra-pyramidales du système nerveux central, secondaire à l'altération du mécanisme de mise en réserve de cette amine.

BARBEAU et collaborateurs (1961) ont montré que la dopamine avait une distribution caractéristique dans les noyaux gris centraux qui pouvait être modifiée par la réserpine, expliquant ainsi le rôle de cette substance dans la production d'un syndrome parkinsonien.

De plus, ces auteurs ont constaté la présence, en quantité anormalement élevée, dans les urines des parkinsoniens, d'un dérivé diméthylé de la dopamine, le 3-4 diméthoxyphényléthylamine ou D.I.M.P.E.A., dont l'injection à l'animal (singe, souris) produit un syndrome akinéto-hypertonique avec lenteur de l'activité motrice, surtout marquée au démarrage de celle-ci.

Or il s'est avéré que parmi les parkinsoniens, ce sont ceux qui sont le plus sévèrement akinétiques qui ont un taux réduit d'excrétion de la dopamine et un taux élevé d'élimination du D.I.M.P.E.A. Il est intéressant de noter que l'akinésie est le seul symptôme de la triade classique (akinésie, tremblement, hypertonie) pour lequel on puisse mettre en évidence une corrélation entre la clinique et des données biochimiques.

Ainsi on pourrait penser que l'akinésie est la conséquence d'un défaut dans le métabolisme de la dopamine.

Par ailleurs, il est courant de noter un faible taux de magnésium sanguin au cours de la maladie de Parkinson, ce qui pourrait permettre de localiser ce défaut métabolique quand on connaît l'importance de cet ion dans l'activité de la S-adénosylméthionine, et par conséquent dans le processus même de méthylation, ainsi que dans l'activité de la catéchol-O-méthyl transférase.

Les auteurs estiment que ce défaut doit être très spécifique et limité à la méthylation au cours du trajet de la dopamine.

On sait que la dopamine est principalement concentrée dans les noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, locus niger et globus pallidus) où elle semble jouer un rôle important dans les transmissions nerveuses de cette région et dans celles des voies qui en sont issues (voie rubro-spinale et connexions thalamo-striées).

Ce rôle pourrait être facilitant sur les récepteurs β-adrénergiques et probablement inhibiteurs que les récepteurs α-adrénergiques. Cela expliquerait comment, par exemple, la dopamine peut transmettre l'influx nerveux à la voie rubro-spinale pour le démarrage de l'action et jouer en même temps un rôle inhibiteur sur le globus pallidus et les centres thalamiques reliés au système ascendant activateur.

L'akinésie résulterait d'une baisse de concentration de la dopamine sur les noyaux gris centraux ayant comme conséquence un ralentissement du processus de démarrage et une inhibition simultanée des deux formations réticulées ascendantes et descendantes. D'ailleurs il est connu, tout au moins chez l'animal, que l'administration de L-D.O.P.A. améliore l'akinésie.

Matusseck et collaborateurs (1964) ont évoqué, dans la physiopathologie de la dépression nerveuse, un trouble de « l'organe d'accumulation » de la nor-adrénaline dans le système nerveux central dont l'insuffisance du pouvoir de réserve pouvait être compensée par les dérivés de l'iminodibenzyle qui bloqueraient le mode privilégié d'inactivation de la nor-adrénaline.

Les dérivés de l'iminodibenzyle suppriment chez l'animal le syndrome extra-pyramidal dû à la réserpine, palliant la carence en dopamine responsable de ce syndrome par un mécanisme compensatoire analogue à celui évoqué ci-dessus, en s'opposant au transport actif en retour vers la cellule, augmentant ainsi la concentration en amine au niveau du récepteur.

Quoi qu'il en soit du mécanisme de l'akinésie parkinsonienne qui demeure encore mystérieux, il pourrait sembler difficile de trouver une thérapeutique efficace.

C'est en partant des considérations exposées plus haut qu'a été entreprise, par J. SIGWALD et collaborateurs (1959), l'étude des effets de l'imipramine sur l'akinésie des syndromes extra-pyramidaux, dont les résultats intéressants obtenus en clinique ont conduit à poursuivre l'étude avec un nouveau dérivé de l'iminodibenzyle.

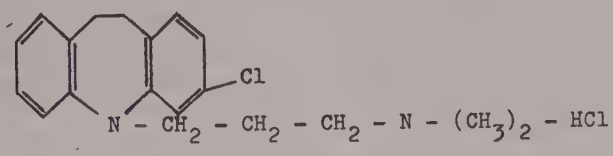
Ce corps, la Chlorimipramine, ou G.34.586 *, a été utilisé depuis plusieurs années chez des malades suivis dans le Service du Docteur SIGWALD, à l'Hôpital Paul-Brousse et à l'Hôpital Léopold-Bellan.

(*) Anafranil, Laboratoires Geigy.

NOTES PHARMACOLOGIQUES

Le corps utilisé dans cette étude appartient au groupe des dérivés de l'iminodibenzyle dont nous allons rappeler succinctement les propriétés pharmacologiques.

Le principe actif de la Chlorimipramine est un dérivé de la dihydrodibenzoazépine avec une substitution chlorée en position 3 :



Anafranil : chlorhydrate de 3-chloro-5 (3-diméthylaminopropyl) 10-11 dihydro 5 H-dibenzo- (b,f) azépine.

L'action de la Chlorimipramine, comme les antidépresseurs tricycliques, consiste en une opposition avec certains effets de la réserpine, un effet sédatif sur le système nerveux central et une accentuation des fonctions sympathiques.

On peut mettre en évidence cette accentuation sous forme de potentalisation de l'effet des catécholamines, qu'elles soient introduites par voie exogène ou libérées par stimulation nerveuse selon la voie endogène en s'appuyant sur l'antagonisme à l'égard de l'action sédative de la réserpine et sur l'excitation des effets de l'amphétamine.

A propos du mécanisme de ces effets, on discute entre une inhibition de la fixation des catécholamines d'apport exogène, et une inhibition de la résorption en retour des catécholamines d'origine endogène, libérées par stimulation nerveuse au niveau des terminaisons nerveuses.

La Chlorimipramine renforce chez l'animal l'action de l'adrénaline et de la nor-adrénaline sur la tension artérielle et la membrane nictitante de chats narcotisés. En outre, elle possède sur l'organe récepteur une action inhibitrice intense que l'on peut mettre en évidence, entre autre, sur la contraction due à l'adrénaline de la vésicule sémi-

nale isolée du cobaye et le rétrécissement de la fente palpébrale due à la réserpine. Mais on ne peut dire si la participation sympathique de la Chlorimipramine au système nerveux central est le support spécifique de son action thérapeutique.

Les effets sédatifs de la Chlorimipramine sur le système nerveux central ne sont que discrets chez l'animal, tant pour le comportement que pour la motricité et les fonctions végétatives.

L'expérimentation montre que cette action sédative est voisine de l'action sédative des neuroplégiques ; elle augmente l'action des barbituriques et diminue l'agressivité de l'animal.

La Chlorimipramine n'a que peu d'action dépressive, ne stimulant pas le processus de mémorisation, mais ne déconditionnant pas l'animal.

Sur l'électro-encéphalogramme, la Chlorimipramine provoque l'apparition d'ondes lentes, de voltage élevé, bloquant la réaction d'arrêt provoquée par l'excitation de la substance réticulée mésencéphalique. La Chlorimipramine n'a pas d'action sur la réaction de recrutement provoquée par la stimulation du noyau thalamique antéro-médian, elle accroît la durée et l'amplitude des post-décharges provoquées par l'excitation de l'amygdale.

— *L'étude de la toxicité* montre, après administration parentérale, chez le rat, que la D.L.50 est de 27 mg/kg. Les fonctions hépatiques et rénales et la formule sanguine ne sont pas modifiées par des traitements prolongés à 25 mg/kg chez le rat.

— *Essais sur l'animal gravide* à des doses atteignant 3, 8, 25 et 75 fois la dose utilisée en thérapeutique humaine, il n'a été observé aucun effet tératogène.

— *Résorption, répartition et élimination.* La résorption est rapide : après l'administration orale de Chlorimipramine à 50 mg/kg, les valeurs maximales sont atteintes en trente minutes à deux heures dans les différents organes. Le taux reste inférieur à 0,2 mg % dans le sérum, tandis qu'il peut s'élever à 16 mg % dans le poumon et 10 mg % dans le foie. La concentration est plus faible dans le cerveau : 1 mg %, mais la drogue y est encore décelable seize heures après la prise.

L'élimination se fait par voie urinaire, sous forme de métabolites hydroxylés et déméthylés.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons essayé la Chlorimipramine sur une série de malades présentant un syndrome parkinsonien à prédominance akinétique. Le traitement antiparkinsonien habituel fut conservé ou associé chez certains malades pour lesquels coexistait avec l'akinésie, un tremblement.

Nous avons alterné la Chlorimipramine avec l'Imipramine déjà utilisée par J. SIGWALD pour le traitement de l'akinésie, et nous avons pu, dans ces cas, comparer l'action des deux produits.

Lors des premiers essais, seuls les malades hospitalisés, suivis quotidiennement sur le plan clinique et régulièrement sur le plan biologique, bénéficièrent de ces mesures thérapeutiques qui, d'ailleurs, n'étaient administrées qu'après un délai variant de quelques jours à une semaine après le début de l'hospitalisation.

Cette pratique permet d'éviter d'attribuer à tort à une quelconque thérapeutique une amélioration se manifestant dans l'état du malade et qui est due en réalité au repos et au changement de milieu, facteurs auxquels les parkinsoniens sont particulièrement sensibles. Eviter cette erreur était une nécessité dans le cas qui nous intéresse.

Les doses utilisées ont été établies par tâtonnements ; au début, il a fallu adapter chaque drogue à chaque malade, puis des règles générales d'utilisation ont été établies, ce qui a permis de poursuivre des essais sur des malades non hospitalisés.

Il est aisé d'apprécier les résultats grâce à des bilans successifs aussi précis que possible. Ces bilans, mis au point par J. SIGWALD et ses collaborateurs, et utilisés depuis plus de vingt ans dans son Service, permettent de suivre avec exactitude chez un malade l'évolution du syndrome parkinsonien et l'influence de la thérapeutique.

Ces bilans indiquent tout d'abord le nom, l'âge et le métier du malade, ainsi que la date de l'examen. L'histoire clinique est ensuite succinctement exposée et il est notamment indiqué si il existe des antécédents d'encéphalite, d'intoxication ou de traumatismes crâniens.

L'intensité du syndrome parkinsonien est ensuite appréciée tant sur les signes subjectifs qu'objectifs.

Les signes subjectifs nécessitent la collaboration du malade et permettent d'apprécier le retentissement de la maladie sur les actes de la vie courante.

Le malade continue-t-il son travail.? Sinon, depuis combien de temps a-t-il cessé son travail ?... Peut-il se lever, se coucher, se retourner dans son lit ?... Peut-il s'habiller, faire sa toilette, se laver les dents, manger et couper sa viande normalement ?... L'interrogatoire permet encore d'apprécier chez l'homme la plus ou moins grande facilité à se raser et à jardiner ; chez la femme, à coudre, à tenir son intérieur. L'étude de l'écriture, de la parole, qui peuvent être plus ou moins perturbées, apportera des renseignements précieux.

Objectivement, l'intensité du syndrome parkinsonien, et particulièrement l'akinésie, se traduit par un certain nombre de facteurs faciles à mettre en évidence. On appréciera l'attitude et le facies du malade, la qualité de sa marche, souvent impossible chez de grands akinétiques, la distance parcourue, le ballant des bras en marchant, ainsi que les mouvements automatiques des mains en parlant, la plus ou moins grande aisance à faire les marionnettes. La passivité, le tremblement, l'hypertonie, les réflexes de posture aux membres supérieurs et inférieurs, et particulièrement le réflexe de posture poplité, les réflexes tendineux et cutané plantaire, ainsi que le réflexe naso-palpébral, présent le plus souvent dès le début de la maladie, sont soigneusement recherchés.

La présence éventuelle de dyskinésie, de crises oculogyres, de blépharospasme, de paresthésies, de salivation, de sueurs permettent d'apprécier le retentissement du syndrome extra-pyramidal sur l'ensemble de l'organisme, tandis que la recherche de l'accommodation et de la convergence permet d'apprécier dans une certaine mesure la variété étiologique.

Le psychisme du sujet est soigneusement noté car souvent le parkinsonien, qui apprécie avec lucidité son état, a un mauvais moral.

Un examen général termine ces bilans et permet d'apprécier l'état physique du malade. Une case à part contient le résumé des traitements déjà suivis par le malade, l'indication de la thérapeutique reçue, le jour de l'examen et le traitement envisagé.

J. Sigwald a établi pour ces bilans une cotation chiffrée permettant à l'examinateur de noter rapidement les résultats.

Cette pratique a l'avantage de permettre de suivre facilement les progrès réalisés par le malade sous l'influence de la thérapeutique.

Voici maintenant les observations que nous avons réunies :

1. M. W..., 67 ans

Malade suivi depuis 1955 pour une maladie de Parkinson qui s'est aggravée progressivement, opéré en 1961 avec un résultat moyen qui ne s'est pas maintenu.

En octobre 1964, on avait essayé la Chlorimipramine qui avait amélioré ses forces, mais amené un peu de confusion et également occasionné un malaise au décours duquel un examen cardio-vasculaire montre une tension artérielle à 15-9 et un tracé électrocardiographique normal. La tension habituelle était de 17-8 ; il s'est probablement agi d'un accident d'hypotension orthostatique. Le traitement a été continué en même temps que le traitement antiparkinsonien. Il a pris en général 75 mg de Chlorimipramine. Quand il en prenait 100 mg, il avait une confusion mentale très marquée, parlant en permanence une langue étrangère que personne ne comprenait, et il avait également un syndrome interprétatif. Le traitement a été maintenu à 75 mg par jour. L'augmentation de la Chlorimipramine a toujours amené une aggravation de la confusion mentale.

Lorsqu'il ne prend pas de Chlorimipramine, il est beaucoup plus gêné pour marcher et pour manger ; il s'aide encore moins que d'habitude pour s'habiller, pour faire sa toilette. A la longue, l'état s'est cependant un peu dégradé, mais la rigidité reste très minime et l'épreuve des marionnettes moyennement exécutée, il a très peu de tremblement.

Résumé : Action favorable sur l'akinésie de la Chlorimipramine prise systématiquement pendant trois ans et réclamée par le malade. Intolérance à forte dose.

2. M. B..., 67 ans

Malade suivi depuis vingt ans pour une maladie de Parkinson, d'intensité modérée. L'évolution a été stabilisé car il a toujours conservé une activité normale, se déplaçant, s'occupant de ses affaires, pouvant faire du cheval.

De temps en temps, il fait un syndrome dépressif ; aussi, en 1966, associe-t-on à son traitement de 3 mg de Trihexyphénidyle de la Chlorimipramine.

Quand on le revoit en juillet 1967, il dit qu'il ne l'a pas supportée car il a eu de la rétention d'urine ; il a suspendu et la rétention a disparu.

Résumé : Intolérance.

3. Mme L..., 55 ans

Maladie suivie depuis 1948 pour un syndrome parkinsonien post-encéphalitique d'intensité assez importante, amélioré par une intervention unilatérale.

Dans le courant de janvier 1966, alors qu'elle prend 3 comprimés de Procyclidine, on lui conseille la Chlorimipramine.

Dès la prise des premiers comprimés, elle éprouve une impression de paresthésie de la face avec paroles sourdes. Elle essaie à deux ou trois reprises un comprimé à 25 mg, mais doit renoncer à suivre ce traitement.

Revue en juillet 1967, elle n'a pas recommencé la Chlorimipramine.

Résumé : Intolérance. Suspension.

4. M. R..., 66 ans

Malade suivi depuis 1956 pour un syndrome parkinsonien remontant à 1949 et, à l'époque, limité au côté droit. Il a subi, en septembre 1964, une intervention suivie d'une réintervention en avril 1965 avec un résultat moyen. Il prend 100 mg d'Imipramine associés avec 15 mg de Trihexyphénidyle, en 1965, lorsqu'on lui demande de remplacer l'Imipramine par la Chlorimipramine à la même dose. Au début, il y a une amélioration assez intéressante puisqu'il fait plus de choses qu'auparavant ; ultérieurement, on continue le même traitement en cure ambulatoire.

On le revoit en janvier 1967 ; sa femme signale que, pendant huit jours, il a été beaucoup moins bien quand il a arrêté la Chlorimipramine : il était beaucoup plus figé et beaucoup plus prostré. Le bilan montre qu'il est assez akinétique, ayant du mal à manger seul ; il est immobile mais a très peu d'hypertonie ; les marionnettes sont réduites des deux côtés, la passivilté est moyenne, il n'y a pas de tremblement.

Revu en juillet 1967, la Chlorimipramine n'a pas été reprise, le malade ne marche presque plus, l'épreuve des marionnettes est quasi impossible.

Résumé : Traitement prolongé. Résultat favorable au début, mais qui s'épuise. Action identique à celle de l'Imipramine.

5. Mme F..., 61 ans

Malade suivie depuis 1950 pour un Parkinson qui est devenu très rapidement de forte intensité. Tous les traitements essayés ont été mal supportés, entraînant de l'akatisie, des douleurs, des malaises, et finalement la malade est équilibrée avec de la Chlorophénoxamine, à la dose de trois moitiés, et de Phenglutarimide, à la dose de trois moitiés.

En juin 1966, on la revoit, elle marche assez bien mais d'une manière massive, sans balancement des bras, déplaçant son corps d'une seule pièce. Le facies est complètement inexpressif, elle ne peut s'habiller seule, ni manger seule, mais elle peut tourner les pages d'un livre ; la rigidité est très forte de chaque côté, l'épreuve des marionnettes est pratiquement nulle, il y a un tremblement léger. On lui conseille la Chlorimipramine à doses progressives.

Quelques mois plus tard, son mari écrit en indiquant qu'il a pu lui faire prendre 3 ou 4 comprimés par jour de Chlorimipramine. Elle a un meilleur état général, mais il y a de la confusion des idées quand elle prend 4 comprimés. Elle déclare que parmi tous les médicaments pris jusqu'à ce jour, celui-ci est le meilleur ; elle en réclame.

En janvier 1967, elle confirme que la Chlorimipramine l'a améliorée, mais comme il y a eu confusion mentale à 4, elle a réduit à 3, et d'ailleurs, depuis dix jours, elle a tout supprimé. Son état mental est redevenu très bon, mais il y a eu aussitôt une régression de l'amélioration : moins d'équilibre et la souplesse qui avait été acquise avec la Chlorimipramine a disparu.

On lui demande de poursuivre à petites doses : 1 comprimé de Chlorimipramine le matin. Elle est moins améliorée sur le plan physique que lorsqu'elle prenait 3 ou 4 comprimés de Chlorimipramine, mais elle n'a plus de confusion mentale. Elle marche de manière guindée et figée, mais elle peut faire 2 km. Le facies est figé, la parole sourde, elle ne balance pas les bras et l'épreuve des marionnettes est tout à fait minime.

Revue en février 1968, elle a supprimé la Chlorimipramine et elle est moins bien. Elle se plaint d'avoir de l'akatisie et est très désorientée bien qu'elle n'ait pas de traitement ; elle a un facies très figé et la bouche est entr'ouverte. L'équilibre est mauvais et elle a une tendance à tomber. Il semble que, chez elle, la Chlorimipramine ait apporté un effet moteur intéressant, aussi bien sur la rigidité que sur l'akinésie, mais que la tolérance n'a pas été très bonne, bien qu'actuellement elle n'en prenne plus et elle est encore désorientée et confuse.

Résumé : Maladie de Parkinson de forte intensité avec intolérance pratiquement totale à tout traitement. La Chlorimipramine est médiocrement supportée à petites doses, mais amène une amélioration.

6. M. R..., 58 ans

Il s'agit d'une maladie de Parkinson ayant débuté en 1953. Opéré une première fois en 1958, ce qui a amené une sédation du tremblement, puis en 1962 avec une très bonne action sur le tremblement, mais la rigidité a été peu influencée et l'akinésie très peu influencée.

En octobre 1967, alors qu'il prend 8 mg de Trihexyphénidyle et 100 mg d'Imipramine, il est très gêné dans ses mouvements, marche fortement penché en avant et à gauche, à pas amples, l'épreuve des marionnettes est moyenne de chaque côté, la rigidité moyenne à droite, minime à gauche, la passivité réduite de chaque côté : il n'y a pas de tremblement ; il ne peut couper sa viande, il ne peut se retourner dans son lit, il ne peut s'habiller seul. Il est hospitalisé et on lui administre, pendant dix jours, chaque jour, une perfusion de Chlorimipramine à la dose de 12,5 mg pendant cinq jours, puis 25 mg pendant cinq autres jours dilués dans 250 cm^3 de sérum physiologique. Il a un malaise la première fois avec chute de tension à 10-6, mais ultérieurement les perfusions passent facilement.

Les premiers jours, il reste encore figé, mais après cinq jours, on assiste à une transformation de son état. Le facies devient souriant, il se redresse quand il marche, il se lève plus facilement et, au bout de dix jours, on note une très réelle amélioration. Il est beaucoup plus droit, il se tient toujours cependant un peu penché à gauche, il marche à grands pas, la parole reste toujours sourde et un peu lente. Il peut écrire de manière tremblée, mais lisible. La rigidité est minime de chaque côté, l'épreuve des marionnettes reste moyenne, la passivité reste très réduite, il n'y a pas de tremblement.

Ensuite, tout en continuant la Trihexyphénidyle, on passe à la Chlorimipramine par voie buccale à la dose de 150 mg pendant deux jours, 175 mg pendant sept jours, puis 200 mg pendant cinq jours.

Ces doses sont bien supportées, et quand il sort au bout d'un mois de traitement pour rentrer chez lui, il y a une nette amélioration de ses mouvements puisqu'il

peut se lever et se coucher seul ; il a un peu de mal à se retourner dans son lit, mais il y parvient ; il s'habille seul, fait sa toilette seul, se rase seul, mange seul, mais ne peut pas couper sa viande. La parole reste un peu sourde, mais il est redressé et a une attitude beaucoup plus droite qu'auparavant. Le facies est assez mobile, il est plus alerte, il marche à pas relativement amples. L'hypertonie est minime de chaque côté, l'épreuve des marionnettes est moyenne et, au total, il se sent nettement mieux.

Résumé : Maladie de Parkinson avec akinésie, lassitude, bonne action des perfusions, bonne action de la voie buccale, action meilleure que celle de l'Imipramine.

7. M. L..., 63 ans

Malade suivi depuis dix ans pour un syndrome parkinsonien post-encéphalitique modéré et stabilisé. Il prenait 50 mg d'Imipramine depuis 1961.

En septembre 1964, un premier essai de Chlorimipramine avait été fait à dose de 75 mg. Il avait été amélioré dans tous ses gestes, avec une amélioration de l'habillage, et il avait continué à travailler comme chef d'atelier, ayant même arrêté le traitement, se considérant guéri, ce qui avait eu pour conséquence une reprise de l'akinésie qui avait cédé à la Chlorimipramine.

Il est revu en 1966 ; à cette époque, tout allait bien ; il arrête son travail à cause de son âge, mais il jardine. On apprend qu'il a été opéré d'une péritonite appendiculaire, puis d'une prostatectomie. Il a bien supporté ces interventions, il est en très bon état général. Le traitement reste toujours le même.

En mars 1967, il est très fatigué. On note une hypertonie légère de chaque côté et une passivité réduite, une épreuve des marionnettes presque normale, un tremblement léger. On remplace alors la Chlorimipramine par l'Imipramine à la dose de 50 mg (alors qu'il prenait 75 mg de Chlorimipramine depuis 1964). Il en prend jusqu'en novembre 1967.

Le bilan, fait à ce moment, montre qu'il marche à pas moyens avec balancement des bras réduit, hypertonie très minime à droite et moyenne à gauche, passivité moyenne à droite, presque nulle à gauche, épreuve des marionnettes moyenne. On remplace alors l'Imipramine par la Chlorimipramine. On le revoit le 27 mars 1968, il a pris 50 mg de Chlorimipramine.

Il préfère, à dose équivalente, la Chlorimipramine à l'Imipramine, car le tremblement a disparu avec cette drogue, les mouvements sont meilleurs, il coupe plus facilement la viande et son habillage est meilleur. Il peut faire 8 km par jour. L'examen montre qu'il a une attitude un peu inclinée en avant et un facies un peu expressif. Il marche à pas amples avec un balancement très réduit des bras. L'épreuve des marionnettes est moyenne à droite et presque normale à gauche. La rigidité est minime de chaque côté, la passivité est légère à droite et minime à gauche, il n'y a pas de tremblement.

Résumé : Maladie de Parkinson post-encéphalitique d'intensité modérée. Traitement prolongé. Bonne action de la Chlorimipramine, supérieure à celle de l'Imipramine.

8. M. R..., 60 ans

Maladie de Parkinson ayant débuté en 1953. En 1965, on a associé à son traitement de Profénamine, 50 mg d'Imipramine. Cette association l'a nettement transformé et lui a permis pendant un certain temps de conserver une activité sociale complète. Ce traitement est continué jusqu'en octobre 1967, la maladie de Parkinson s'est aggravée, mais il est capable de marcher seul, tout en ayant de la rétropulsion ; il marche la tête inclinée en avant, sans balancer les bras. La rigidité est forte à droite et moyenne à gauche, l'épreuve des marionnettes est très minime à droite et moyenne à gauche, il y a un tremblement intermittent fort à droite et minime à gauche. On demande alors au malade de remplacer 75 mg d'Imipramine par la même dose de Chlorimipramine.

On le revoit trois mois après. Il trouve que la Chlorimipramine lui réussit mieux que l'Imipramine et qu'il est plus euphorique à dose égale. Il a continué le même traitement de Profénamine. Le bilan montre une rigidité à peu près comparable, l'épreuve des marionnettes est à peu près identique, le tremblement par contre est moins marqué, car il est tout à fait minime à droite et intermittent et nul à gauche.

Résumé : Résultat favorable légèrement supérieur à celui obtenu avec l'Imipramine pendant plusieurs années.

9. M. S..., 65 ans

Maladie de Parkinson d'intensité modérée ayant débuté en 1954.

En juillet 1964, on notait une rigidité minime à droite et nulle à gauche, un tremblement minime à droite. L'épreuve des marionnettes était un peu réduite à droit, il avait une gêne fonctionnelle assez nette qui le gênait dans sa vie professionnelle et dans la vie courante. A l'époque, on avait commencé la Chlorimipramine à la dose de 75 mg, qui avait amené une détente très nette, autant sur le plan physique que sur le plan psychique, car il avait retrouvé sa gaieté. L'écriture était meilleure, il avait plus d'aisance dans tous les mouvements. Il avait retrouvé un automatisme des mains normal, le tremblement était minime, la rigidité était pratiquement nulle. De plus, il avait des douleurs rétrosternales qui avaient disparu. Le traitement a été continué.

En 1965, à l'examen, on sent de très légers réflexes de posture du côté droit, la passivité est pratiquement normale, il y a un léger tremblement, l'épreuve des marionnettes est un peu réduite à droite.

En mai 1967, il va bien mais a un léger tremblement. Il prend alors 125 mg de Chlorimipramine et déclare qu'il ne peut absolument pas s'en passer. Il en réclame avec insistance quand il est sur le point d'en manquer. Il se fera opérer en octobre 1967 du côté droit.

Il est revu en novembre 1967, amélioré, car il a plus d'activité et le petit tremblement du côté droit qu'il avait a disparu. Il a réduit la Chlorimipramine à 50 mg par jour et la Procyclidine à 1 comprimé.

Résumé : Action favorable et prolongée avec amélioration pendant très longtemps de la vie professionnelle (médecin).

10. Mme S..., 56 ans

Maladie de Parkinson ayant débuté en 1958, d'origine post-encéphalitique probablement dont il ne reste pas de stigmates. Elle est suivie de manière irrégulière parce qu'elle habite la Tunisie.

En 1966, elle est revue en mauvais état, tombant souvent, inactive, ne faisant pas sa toilette, ne s'habillant pas, ne pouvant pas couper sa viande ; elle a en même temps des fourmillements et des paresthésies et l'état moral est déplorable. L'examen montre un facies figé, une démarche guindée à pas moyens, traînant un peu le membre inférieur gauche sans balancement des bras. Il y a une hypertonie très légère à gauche. L'épreuve des marionnettes est presque normale à droite, très réduite à gauche. La passivité est presque normale à droite et très réduite à gauche. Il y a un petit tremblement du membre inférieur gauche. Il s'agit d'une forme douloureuse, relativement évolutive avec une akinésie marquée. On continue le traitement par la Trihexyphénidyle et l'Alimémazine, et on lui fait prendre de la Chlorimipramine.

Rapidement, elle est améliorée de manière considérable et elle reprend la marche. Elle arrive à s'habiller seule, à manger seule et peut repartir en Tunisie.

Revue en février 1967 avec un traitement identique de 100 mg de Chlorimipramine, elle est très contente du résultat. Elle marche seule, elle sort, elle circule, elle a un bon moral, elle s'habille presque seule, elle peut signer des chèques, elle écrit, elle dit que le résultat est spectaculaire et que dans son entourage on ne la reconnaît plus. Les douleurs ont disparu, elle ne fait plus de chutes. L'examen montre une marche normale, un facies souriant, il y a une rigidité très légère, l'épreuve des marionnettes est presque normale à droite et réduite à gauche. Les réflexes de posture sont à peine perçus à gauche. L'ensemble est très satisfaisant.

Revue en mars 1967, elle a continué à prendre 100 mg de Chlorimipramine associés à 12 mg de Trihexyphénidyle. Le résultat est toujours favorable. La malade continue à sortir seule, à se déplacer seule mais avec une certaine lenteur ; elle marche à pas moyens, il y a à droite, une rigidité très minime avec des réflexes de posture très légers et un tremblement très minime. Les marionnettes sont presque normales, elle est très contente du résultat.

Résumé : Action favorable et prolongée.

11. Mme S..., 75 ans

Maladie de Parkinson de forte intensité avec très fort tremblement, ayant débuté en 1956, qui s'est aggravée peu à peu. Le malade prend en général 8 mg de Trihexyphénidyle associés à 100 mg d'Imipramine.

A partir de février 1966, il se sent moins bien, ayant toujours des difficultés de la marche avec tendance à la rétropulsion. Il a un tremblement d'intensité moyenne de chaque côté ; la rigidité est modérée, l'épreuve des marionnettes est moyenne.

On passe à 100 mg de Chlorimipramine par jour à partir d'avril 1966.

Revu en 1967, il dit qu'il est mieux qu'avec l'Imipramine. La rigidité est la même, la marche est toujours aussi difficile et l'examen ne montre pas de changement.

Résumé : Il s'agit surtout d'une amélioration subjective. La Chlorimipramine a une action supérieure à celle de l'Imipramine.

12. M. Ch..., 65 ans

Maladie de Parkinson remontant à 1957. En 1963, intervention sur le côté gauche qui améliore considérablement ce côté.

Au premier examen, fait en octobre 1966, on note une gêne pour le lever et pour le retournement dans le lit, pour l'habillage et pour la toilette ; la viande est coupée avec beaucoup de difficulté, l'écriture est presque impossible avec une micrographie très marquée et la parole est un peu sourde. Il se tient un peu penché en avant avec un facies peu expressif. Au cours de la marche, il a un balancement très minime à droite et nul à gauche, il a un automatisme des mains minime à droite, en parlant la rigidité est légère, l'épreuve des marionnettes est moyenne à droite et assez réduite à gauche. La passivité est presque normale à droite et moyenne à gauche. Il n'y a pas de tremblement ; on constate un signe de Babinski bilatéral. Il prend alors 12 mg de Trihexyphénidyle et 75 mg d'Imipramine. On lui demande d'augmenter un peu l'Imipramine.

On le revoit fin février 1967. Il a pris 100 mg d'Imipramine, il a grossi de 2 kg et se trouve nettement amélioré.

Revu en septembre 1967, il a par moment de l'incontinence, il est déprimé, il marche à pas moyens, il a une attitude penchée en avant, facies inexpressif, la rigidité reste légère de chaque côté, les marionnettes sont moyennes à droite et très réduites à gauche. L'automatisme des mains en parlant est net à droite et minime à gauche. On continue le traitement par la Trihexyphénidyle à la dose de 10 mg et on lui fait prendre de la Chlorimipramine à la dose de 50 mg le matin et 50 mg à midi, en lui disant de reprendre l'Imipramine si cela ne convient pas.

Il revient le 2 mars 1968, ayant grossi de 1,500 kg, ayant un meilleur moral. Il trouve qu'il va mieux, qu'il a fait quelques progrès au niveau des membres supérieurs, qu'il marche mieux, plus longtemps et plus correctement. Il n'a pas fait de chute, il n'a plus de festination comme il avait auparavant, il a toujours un peu de difficulté pour s'habiller, en particulier pour le boutonnage. Il a de la gêne pour les mouvements simples. Il lui arrive d'avoir parfois un peu de gêne pour se lever d'un fauteuil, mais il a le facies souriant et la parole est plus nette. Il a un automatisme des mains presque normal de chaque côté. Il marche à pas amples. On constate une rigidité un peu plus marquée qu'auparavant, mais l'épreuve des marionnettes est identique. Il est très content du résultat. Il préfère la Chlorimipramine qui lui donne moins de somnolence et qui lui donne l'impression d'avoir une activité meilleure.

Résumé : Bonne action de la Chlorimipramine, impression meilleure qu'avec l'Imipramine.

13. Mme Br..., 59 ans

La maladie de Parkinson remonte à 1957. La malade prend de l'Imipramine depuis 1964, ainsi que 16 mg de Trihexyphénidyle. Elle a une rigidité très minime et l'épreuve des marionnettes est presque normale ; le tremblement est minime, mais elle est gênée dans ses mouvemsnts. Elle arrive cependant à coudre, couper la viande, faire un peu de ménage, mais la marche se fait lentement à petits pas, le facies est peu expressif. On remplace alors l'Imipramine par la Chlorimipramine à la même dose.

Revue en février 1968, elle a pris 125 mg de Chlorimipramine associés à 16 mg de Trihexyphénidyle. La gêne de la marche est identique, elle a toujours des inhibitions. Elle s'arrête et parfois même elle a tendance à tomber en arrière, mais quand elle est au bras de son mari, elle marche un peu mieux qu'auparavant ; le facies est un peu expressif, cependant il y a très peu de rigidité, l'épreuve des marionnettes est identique, le tremblement reste minime.

Résumé : Résultat léger, identique à un traitement par l'Imipramine dans une maladie de Parkinson de forte intensité.

14. Mme Ch..., 57 ans

Maladie de Parkinson de forte intensité avec importante contracture des membres inférieurs et akinésie, ayant débuté en 1958, traitée par Proféramine et Imipramine à la dose de 100 mg.

En 1965, on conseille de remplacer l'Imipramine par de la Chlorimipramine à la dose de 100 mg.

Elle revient six mois après, signalant qu'elle avait de la sécheresse de la bouche alors que l'Imipramine ne lui en donnait pas ; elle a remplacé la Chlorimipramine par 150 mg d'Imipramine qui ne sèchent pas la bouche. Par la suite, la malade a été opérée en avril 1967, mais elle a continué à prendre de l'Imipramine à la dose de 100 mg par jour.

Résumé : Résultat moyen, inférieur à celui de l'Imipramine.

15. M. J..., 67 ans

Malade traité depuis 1961 pour une maladie de Parkinson remontant à 1958. Il s'agit d'une maladie de Parkinson peu évolutive, compatible avec une vie sociale pratiquement normale. Traitée habituellement par 10 mg de Trihexyphénidyle, 2 comprimés de Profénamine et 5 comprimés de Dextramphétamine. Il garde avec cela une certaine activité mais a du mal à marcher, et parfois un peu de piétinement. Il se retourne dans son lit avec peine, il s'habille lentement, il arrive à couper la viande. Il va tous les matins à son bureau. L'examen montre une marche à pas moyens avec un demi-tour aisé et un balancement réduit des bras. L'épreuve est marionnettes est moyenne de chaque côté, la rigidité est moyenne, il y a un tremblement très discret. On lui demande d'associer à son traitement de la Chlorimipramine à partir de novembre 1964.

Par la suite, le traitement sera constamment suivi, la dose initiale est de 3 fois par jour 25 mg, mais à partir de juin 1965, on passe à 50 mg le matin, 25 mg vers 11 heures, 25 mg à 14 heures, et cette dose est maintenue jusqu'en février 1968.

Le malade est très content de cette association et, à certains moments, a essayé de suspendre la Chlorimipramine, mais il a dû reprendre cette thérapeutique après chaque arrêt et il en a réclamé en permanence, ne pouvant plus s'en passer. La maladie de Parkinson s'est un peu aggravée, et le dernier bilan indique qu'il est un peu gêné dans ses mouvements, qu'il a du mal à marcher, qu'il a du mal à s'habiller et à se retourner dans son lit. Il marche à pas moyens, sans festination avec un léger balancement des bras. Il a un tremblement très minime, la rigidité est assez forte de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est moyenne de chaque côté. Il demande à continuer son traitement qui comporte toujours la prise de Trihexyphénidyle (10 mg) associé à quatre moitiés de comprimés de Profénamine et à 5 comprimés de Dextramphétamine.

Résumé : Bon effet d'un traitement prolongé.

16. Mme L..., 71 ans

Malade suivie depuis 1958 pour une maladie de Parkinson qui, au début, prédominait à gauche.

En juillet 1964, elle prend 1 comprimé et demi d'Orphénadrine et 1 comprimé d'Imipramine qu'elle supporte mal car elle a des sueurs. Elle signale qu'elle éprouve des contractures et dit qu'elle a de l'akatisie. Elle peut marcher seule à petits pas ; l'hypertonie est forte à droite et assez forte à gauche. L'épreuve des marionnettes est minime à droite et légère à gauche. Il y a un tremblement d'intensité moyenne de chaque côté. On lui fait continuer l'Orphénadrine et on lui demande de remplacer l'Imipramine par la Chlorimipramine.

On apprend par une lettre du 21 janvier 1965 qu'elle est enchantée avec la prise de 100 mg de Chlorimipramine (50 mg le matin et 50 mg dans l'après-midi). Son mari écrit qu'elle a beaucoup plus de facilité dans les mouvements et qu'elle arrive à faire beaucoup plus de choses qu'auparavant.

On la revoit en juillet 1965, très contente de prendre chaque jour 100 mg de Chlorimipramine. Elle peut faire de la rééducation, elle est moins gênée. Elle a continué à prendre quatre fois par jour 1/4 de comprimé d'Orphénadrine. Elle a besoin d'être aidée pour marcher, mais sa démarche se fait à pas moyens, peu inclinée, sans balancement des bras. La rigidité est forte de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est minime à droite et légère à gauche. Il y a un tremblement minime qui s'efface très vite de chaque côté.

On continue le traitement. On la revoit fin juillet 1967. Elle a continué à prendre chaque jour 4 fois 1/4 d'Orphénadrine et 100 mg de Chlorimipramine. Quand elle a suspendu le traitement, elle a été incommodée et a demandé à le reprendre. La marche était devenue difficile et lente.

Résumé : Bons résultats, meilleur résultat qu'avec l'Imipramine. La maladie de Parkinson s'est nettement aggravée, mais la malade estime qu'elle est soulagée par la Chlorimipramine et en réclame, parce que lorsqu'elle n'en a pas, elle se sent beaucoup moins bien, elle fait moins de choses encore que lorsqu'elle en prend.

17. M. D..., 46 ans

Malade suivi depuis 1960 pour une maladie de Parkinson. Il prend un traitement par la Profénamine à la dose de 4 fois par jour 1/2 comprimé et on y associe de l'Imipramine qu'il prend à la dose de 100 mg par jour.

Le 11 mai 1967, il revient, accusant toujours une gêne de la marche et une gêne du membre supérieur droit avec une écriture difficile. Il a du mal pour se retourner. Il tolère bien l'Imipramine et la Profénamine. La marche est hésitante avec inhibition du démarrage. L'épreuve des marionnettes est moyenne à droite et est très réduite à gauche. Il n'y a pas de signe de Babinski. On remplace l'Imipramine par la Chlorimipramine.

On le revoit à la fin de juillet 1967. Il signale que la Chlorimipramine est plus agréable que l'Imipramine. Il se sent mieux. Il a l'impression de marcher mieux, mais le bilan reste identique.

Résumé : Il s'agit d'une maladie de Parkinson avec prédominance de l'atteinte sur les membres inférieurs. Action supérieure de l'Anafranil sur l'Imipramine prescrite antérieurement.

18. M. Mac Gr..., 67 ans

Il s'agit d'un malade atteint de Parkinson depuis 1960 qui a une forme relativement modérée.

Dans le courant de décembre 1964, on lui prescrit, outre 10 mg de Trihexyphénidyl, 25 mg d'Imipramine qu'il supporte très mal, ayant une sécheresse de la bouche, une impression de malaise et il suspend.

Le 17 mai 1965, on lui demande d'essayer la Chlorimipramine à la dose de 25 mg. Il revient le 22 octobre 1965, indiquant qu'il ne l'a pas tolérée, qu'il a eu une impression de vertige, de malaise, de douleur de la nuque et il l'a suspendue après deux ou trois jours.

Revu pour la dernière fois en juillet 1967, il n'a pas repris la Chlorimipramine.

Résumé : Intolérance à la Chlorimipramine, comme à l'Imipramine.

19. M. Dav..., 68 ans

Maladie de Parkinson d'intensité moyenne qui a débuté en 1961. Il est vu pour la première fois en juin 1964. Il prend alors de la Trihexyphénidyle à la dose de 5 mg par jour et 25 mg d'Imipramine. Le bilan est assez favorable car c'est un homme qui a une bonne activité manuelle, se rase, coupe sa viande, peut faire les différents gestes de la vie courante, mais a un peu de difficulté pour se retourner dans son lit et pour s'habiller. Parfois il bute et tombe surtout lorsqu'il veut faire demi-tour. L'hypertonie est très minime à droite et légère à gauche. L'épreuve des marionnettes est presque normale à droite et à gauche. La passivité

est un peu réduite à droite. Il y a un tremblement léger du côté droit. On remplace l'Imipramine par la Chlorimipramine.

On le revoit en novembre 1965. Il a pris avec une très bonne tolérance 75 mg de Chlorimipramine associés toujours à 5 mg de Trihéxyphénidyle. Il a un très bon moral. Il se sent bien. Il n'a plus de difficultés, parfois il a un peu de piétinement et de rétropulsion. Le bilan général est bon. Le traitement est continué.

On le voit en janvier 1966. L'équilibre est meilleur. Il est très content du résultat. Le moral est bon. Il marche bien. Il est actif. Il n'y a plus d'hypertonie. Les marionnettes sont normales. La passivité est normale. Il y a un très léger tremblement du membre inférieur droit. On continue le traitement.

Il est revu en décembre 1966, ayant continué la Trihexyphénidyle à la dose de 5 mg le matin. Il a augmenté la Chlorimipramine à 50 mg le matin et 50 à midi. Dans l'ensemble, l'état se maintient, mais la marche est toujours un peu gênée, car il a un peu de piétinement et quelques troubles de l'équilibre. Il n'y a pas du tout de rigidité. L'épreuve des marionnettes est normale. Il y a un tremblement très minime et très intermittent au membre inférieur droit, mais dans l'ensemble, il est content du résultat. Il faut tenir compte cependant que sa maladie de Parkinson s'aggrave légèrement du fait de l'évolution, mais il a très bien supporté la Chlorimipramine et insiste beaucoup pour la continuer.

Résumé : Deux ans et demi de traitement par la Chlorimipramine qui a pu être prise à des doses de 50 d'abord et 100 mg par la suite avec une très bonne tolérance, action favorable sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité et l'épreuve des mouvements rapides. Le tremblement est resté minime, la gêne et la marche est identique et il y a quelques chutes, mais ceci est lié à l'évolution de la maladie. Le malade est parti au Canada et est perdu de vue.

20. M. W..., 65 ans

Maladie de Parkinson peu évolutive stabilisée par 6 mg de Trihexyphénidyle.

En octobre 1965, le facies est figé ; la démarche raide s'effectue sans balancement des bras. La passivité est bonne. Les marionnettes sont moyennes des deux côtés. On lui conseille la Chlorimipramine à la dose de 50 mg par jour.

Revu en janvier 1966. Il déclare que ses forces sont revenues et qu'il lui est plus aisé d'accomplir les gestes quotidiens. L'examen montre une réapparition des mouvements automatiques des mains en parlant. La démarche est presque normale avec balancement des bras.

Il est suivi régulièrement et, au dernier bilan fait en janvier 1968, on note des réflexes de posture exagérés et une diminution de la passivité. L'épreuve des marionnettes est moyenne des deux côtés, mais il a conservé une activité normale et demande à continuer la chlorimipramine qui lui a réussi et qu'il a toujours bien supportée.

Résumé : Bon effet, surtout subjectif d'un traitement prolongé de Chlorimipramine sur une forme peu évolutive, surtout akinétique de la maladie de Parkinson.

21. M. D..., 56 ans

M. D... est un ancien pianiste virtuose, premier prix de Conservatoire. Le Parkinson débute subitement en 1961, lors d'un concert, par une gêne de la main droite. D'abord traité par la Phenglutarimide, qui n'empêche pas la perte progressive du contrôle de la vélocité et de la virtuosité, à tel point qu'il est contraint d'arrêter le piano après cinq ans d'évolution, il prend ensuite de la Trihexyphénidyle puis de l'Imipramine. De plus en plus gêné, surtout dans la démarche, il se sent fatigué et doit arrêter toute activité en 1967. Il est alors pratiquement grabataire.

Au premier examen fait le 20 février 1968, on note une marche à petits pas en traînant les pieds avec diminution du ballant des bras, facies peu mobile, absence de mouvements automatiques des mains, parole monotone. La toilette est difficile, il ne peut couper sa viande seul, l'écriture est tremblée avec tendance à la micrographie. Au piano, il peut plaquer quelques accords d'exercice avec un rythme lent ; dès qu'il tente d'aborder une mélodie continue, il marque une festination sur le clavier comparable à celle observée à la marche, et rapidement le jeu cafouille et la mélodie s'éteint. Mais il n'y a pas d'hypertonie, ni d'exagération des réflexes de posture, la passivité est bonne des deux côtés. L'épreuve des marionnettes est moyenne à gauche, très réduite à droite, le tremblement est très discret. Il a mauvais moral du fait de l'incapacité, mais sans dépression vraie, car il n'y a pas d'auto-dépréciation ni d'idée d'incurabilité.

On conserve la Trihexyphénidyle et on commence la Chlorimipramine 50 mg par jour en augmentant progressivement la dose.

Dès les premiers jours, le malade est transformé. Il sent diminuer l'entrave à ses mouvements et la mobilisation de son état lui apporte « la confiance et l'incitation à l'action », ainsi qu'il le définit lui-même.

Quinze jours plus tard, le malade est à 200 mg par jour. La marche se fait à pas normaux avec balancement, mais on note alors une tendance à la festination que le malade contrôle en augmentant volontairement l'amplitude de ses pas. Cette tendance à la festination se manifeste surtout lorsque le malade doit passer sous une porte. Il peut courir, couper sa viande seul normalement, mais se raser, se laver les dents sont encore des opérations difficiles. On ne note pas de changements dans l'écriture, ni dans le jeu de piano, les marionnettes sont normales à gauche, légèrement réduites à droite.

Un mois après, la dose de Chlorimipramine a été augmentée jusqu'à 250 mg sans amélioration des effets. On reste donc à 8 comprimés (200 mg) par jour. On note l'apparition d'une petite hypotension orthostatique. L'impression euphorisante du début s'est un peu dissipée, le moral du malade s'en ressent, mais il a développé les possibilités motrices du début du traitement : marche à pas normaux, pratiquement sans festination, à part quelquefois au démarrage et au voisinage des obstacles. Il peut se mouvoir seul et sans gêne dans son lit, se lever, s'habiller, couper sa viande. L'écriture est améliorée, les lettres plus grosses, le graphisme régulier. Le facies est animé, expressif, la parole est sub-normale. Dans la toilette, il n'est gêné que pour le rasage. Au piano, la festination a disparu et il peut jouer une mélodie avec un rythme lent. Cependant, à l'approche des passages

difficiles, la festination reparaît. On a toujours noté l'absence d'hypertonie et de tremblement, l'épreuve des marionnettes est comparable au dernier examen.

Résumé : L'amélioration a été très nette dès le début du traitement, l'impression est meilleure qu'avec l'Imipramine ; le malade sort avec 200 mg par jour de Chlorimipramine.

22. Mme P..., 50 ans

Malade suivie depuis 1961 pour une maladie de Parkinson qui est surtout akinétique. En effet, il n'y a pas de rigidité à droite et elle est minime à gauche. Des postures sont légèrement perçues à gauche, la passivité est un peu réduite à gauche ; l'épreuve des marionnettes qui est normale à droite est très faible à gauche. Il y a une gêne fonctionnelle importante avec gêne dans tous les gestes de la vie courante.

La maladie est traitée par 5, parfois 6 ou 7 comprimés d'Orphénadrine. On a essayé l'Imipramine qu'elle a mal supportée. On a essayé également l'Isocarboxazide à la dose de 4 comprimés par jour, qui a été sans effet.

En juin 1963, on supprime l'Isocarboxazide et, trois semaines plus tard, on commence la Chlorimipramine.

On la revoit trois mois après, disant qu'elle est mieux qu'avec l'Imipramine. Elle prend toujours 6 comprimés d'Orphénadrine associée à 75 mg de Chlorimipramine. Le facies reste figé, la parole peu compréhensible, l'hypertonie est devenue assez forte de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est très réduite mais la malade est assez contente.

On la revoit six mois après. Pendant l'été, elle a manqué de Chlorimipramine, aussitôt elle a été beaucoup moins bien et beaucoup plus bloquée, mais dès qu'elle a repris le traitement, à la dose de 75 mg par jour, elle a de nouveau été soulagée. Elle n'a pas eu d'intolérance.

L'examen montre l'aggravation de la situation car l'hypertonie est très forte de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est très minime à droite et nulle à gauche, les réflexes de posture sont très bien perçus de chaque côté. Le traitement est continué, mais la malade est perdue de vue car elle doit être opérée, et elle fait par la suite une défaillance cardiaque très grave et elle est morte dans un état de mal convulsif.

Résumé : Action favorable de la Chlorimipramine, supérieure à celle de l'Imipramine, mais action partielle.

23. Mme Gou..., 55 ans

Malade suivie depuis 1961 pour un syndrome parkinsonien post-encéphalitique à prédominance akinétique associé à de la dépression. Elle est habituellement équilibrée par un traitement comportant l'association de 4 comprimés d'Orphénadrine et de 125 mg d'Imipramine.

On la revoit en mars 1967 pour un examen systématique. Elle dit qu'elle tombe assez fréquemment, qu'elle est gênée pour parler et pour avaler. Le facies est figé, elle est légèrement inclinée en avant, elle marche à pas moyens avec un balancement pratiquement nul des deux côtés. Il n'y a pas de rigidité, la passivité est un peu réduite de chaque côté. Il y a un léger tremblement du membre supérieur gauche. L'épreuve des marionnettes est très réduite et moyenne à gauche. Chez elle, elle s'occupe un peu, mais elle est un peu gênée pour tous les actes de la vie courante. On remplace l'Imipramine par la Chlorimipramine.

Elle revient un mois après ayant pris 150 mg de Chlorimipramine par jour, elle les tolère bien mais se trouve moins bien qu'avec l'Imipramine. Elle signale qu'elle est toujours gênée pour les gestes de la vie courante. Pour l'habillage, elle ne se trouve pas changée par rapport à l'état antérieur. Le bilan montre qu'elle marche à pas moyens avec un léger balancement du membre supérieur gauche. Le facies est assez expressif, il n'y a pas de rigidité. La passivité est presque normale. L'épreuve des marionnettes est améliorée par rapport à l'état antérieur puisqu'elle se fait de manière moyenne à droite et mieux que la moyenne à gauche. Il y a un tremblement intermittent léger des deux membres supérieurs.

Résumé : Action favorable de la Chlorimipramine, mais inférieure à celle de l'Imipramine, bonne tolérance.

24. M. Vir..., 73 ans

Maladie de Parkinson d'intensité assez forte. Malade traité habituellement par 4 mg de Tihexyphénidyle. Un essai de Chlorimipramine a été fait en novembre 1964 à la dose de 25, puis de 50 mg par jour. Il a été abandonné au bout de quinze jours après une impression de malaise. Un nouvel essai est fait en novembre 1965 à la dose de 25 mg par jour. Le malade déclare ne pas pouvoir le supporter et on l'abandonne.

Un nouvel essai a été fait en avril 1967 à la dose de 25 mg par jour pendant trois mois, mais le malade a arrêté de lui-même, ne trouvant pas d'action intéressante, cependant la tolérance a été meilleure.

Résumé : Absence d'action et intolérance au début.

25. Mme Ber..., 62 ans

Maladie de Parkinson de forte intensité traitée habituellement par 5 comprimés 1/2 de Prociclydine et 150 mg d'Imipramine, traitement qui amène un certain résultat, mais avec des sudations probablement liées à l'Imipramine.

On tente de remplacer l'Imipramine par la Chlorimipramine. Cet essai a lieu en septembre 1964 et est maintenu pendant un mois et demi à la dose de 150 mg. Il y a bien un assouplissement dans les jambes, par contre, il y a un raidissement dans les bras et des douleurs des poignets ; de plus, il y a une forte agitation qui peut persister la nuit. En revanche, il n'y a plus de sueurs.

Ultérieurement, elle reprend l'Imipramine et elle se trouve mieux, l'agitation diminue mais les sudations reviennent et elle préfère suspendre l'Imipramine.

Résumé : Tolérance médiocre, action inférieure à celle de l'Imipramine.

26. M. Phil..., 54 ans

Ce malade est suivi depuis deux ans pour un syndrome parkinsonien d'intensité modérée qui cependant s'aggrave peu à peu.

En novembre 1966, il est hospitalisé parce qu'il accuse des vertiges et qu'il a un certain degré de dépression. Il prend chaque jour 8 mg de Trihexyphénidyle et 24 mg d'Alimémazine. On y ajoute de la Chlorimipramine, tout d'abord en perfusion intra-veineuse lente de 25 mg par jour qui le transforme. Il se sent beaucoup plus actif et détendu. Il avait quelques douleurs musculaires qui s'effacent et il sort de l'hôpital après quinze jours, transformé. Il y a eu à la fois une disparition des sensations vertigineuses et amélioration psychique. Le traitement est continué en cure ambulatoire.

On le voit en janvier 1967, ayant continué les 8 mg de Trihexyphénidyle associés à 30 mg d'Alimémazine et à 100 mg de Chlorimipramine. Le facies est devenu expressif. Bien sûr, il y a une hypertonie assez légère, l'épreuve des marionnettes est réduite à droite et très réduite à gauche. Il a des mouvements automatiques des mains en parlant normaux à droite, un peu réduits à gauche. Le psychisme est transformé. On continue le traitement.

On le revoit en mars 1967, il a continué à prendre 100 mg de Chlorimipramine associés à 8 mg d'Artane et 25 mg d'Alimémazine. Il est très bien, s'habille seul, fait sa toilette seul, se retourne dans son lit et marche sans difficultés à pas amples avec un très léger balancement des bras du côté droit. Il y a une rigidité très minime à droite, moyenne à gauche et l'épreuve des marionnettes est réduite des deux côtés. La passivité est très réduite également des deux côtés.

On le revoit en mai 1967 où il a pris 75 mg de Chlorimipramine, et continue à se trouver mieux avec ce médicament, puis en janvier 1968 où on note la réapparition de l'automatisme des membres supérieurs en parlant.

Résumé : En dehors de l'évolution de la maladie, le traitement par la Chlorimipramine a amené une transformation, tant sur le plan physique que sur le plan psychique et le résultat est appréciable.

27. M. Hou..., 70 ans

Maladie de Parkinson suivie depuis deux ans et demi, d'intensité modérée. Vu pour la première fois en septembre 1966, on constate une hypertonie forte à gauche ; l'épreuve des marionnettes, normale à droite, est très réduite à gauche. La passivité est très réduite à droite et minime à gauche. Il y a un tremblement d'intensité légère du côté gauche. On trouve des réflexes de posture des deux côtés. Il est très gêné dans sa marche qui se fait à pas moyens et il a une attitude inclinée en avant. Le facies est peu expressif. Il est alors traité par 2 comprimés de Profénamine, 3 comprimés d'Orphénadrine et 3 comprimés de Dextramphétamine. On ajoute de la Chlorimipramine.

On le revoit un mois après. Son fils qui l'accompagne, déclare que depuis ce temps il est peut-être un peu moins bien, plus fatigué et qu'il a une légère tendance à la rétropulsion, qu'il aurait été un peu somnolent. L'hypertonie est assez forte,

à droite comme à gauche. La passivité est moyenne à droite, minime à gauche, les marionnettes sont réduites à droite et presque nulles à gauche. Le tremblement est léger à droite et un peu marqué à gauche. Dans l'ensemble, la maladie s'est aggravée, la Chlorimipramine a été prise à la dose de 50 mg par jour et n'a apporté aucun effet, peut-être la dose est-elle trop faible, mais comme le malade est moins bien, on suspend.

Résumé : Résultat médiocre, arrêt.

28. Mme Gue..., 60 ans

Malade suivie pour une maladie de Parkinson depuis septembre 1965. Elle prend chaque jour 2 comprimés d'Orphénadrine et 50 mg d'Imipramine. Elle est contente du résultat, elle a pu reprendre son travail et elle a l'impression que le traitement l'équilibre bien. L'examen, fait en novembre 1966, montre que la marche est très lente. Elle déclare cependant qu'elle monte et descend très bien les escaliers avec des pas moyens. Le balancement est léger à droite et nul à gauche. Il y a une hypertonie minime à droite et légère à gauche. L'épreuve des marionnettes est presque normale à droite et un peu réduite à gauche. La passivité est légère de chaque côté. On remplace l'Imipramine par la Chlorimipramine, tout en gardant l'Orphénadrine.

On la revoit en janvier 1967, elle est très contente du résultat, elle déclare qu'elle a plus d'aisance, qu'elle s'habille plus aisément qu'auparavant, bien que la toilette soit toujours un peu lente. Elle marche à pas moyens, en traînant un peu les pieds sans balancement des bras. Il y a une hypertonie minime de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est normale à droite et un peu réduite à gauche. La passivité est moyenne à droite et un peu réduite à gauche, il n'y a pas de tremblement. Elle a un facies expressif et, au cours de la conversation, elle a un automatisme des mains réduit de moitié.

Elle peut mener une vie normale et est infirmière de la consultation de médecine de l'Hôpital R...

Revue en avril 1967, elle est un petit peu moins bien, car il faut tenir compte de l'évolution de la maladie. En effet, il y a une inhibition au démarrage, les pieds sont collés par moment au sol, une lenteur pour se lever et une attitude légèrement inclinée en avant à la marche qui se fait en traînant les pieds. Il n'y a pas de balancement, mais l'épreuve des marionnettes est bonne. Les réflexes de posture sont minimes. Le facies est expressif. On continue le même traitement. Elle déclare qu'elle continue à travailler comme infirmière à l'Hôpital R...

En juin 1967, le tremblement a disparu, l'épreuve des marionnettes s'est améliorée et la marche est identique.

En novembre 1967, le traitement est resté le même. On a ajouté en plus du traitement de la vitamine B6 et des hormones anabolisantes. L'état général s'est aggravé, ce qui correspond avec la mise à la retraite de l'hôpital, laquelle l'a beaucoup contrariée. Elle marche à pas moyens, traîne les pieds avec une tendance à la festination et à la rétropulsion. Il n'y a pas de balancement des membres supérieurs, l'épreuve des marionnettes est minime, mais il n'y a pas de tremblement.

Résumé : Bonne action de la Chlorimipramine, impression d'action plus favorable que celle de l'Imipramine à dose identique, mais épuisement de l'action devant l'évolution de la maladie.

29. Mme R..., 56 ans

Maladie de Parkinson suivie depuis 1964, associée par moment à un état dépressif. La maladie remonte à 1962. En octobre 1963, elle a subi du côté gauche une électro-coagulation du thalamus avec amélioration passagère du tremblement de l'hémicorps droit. Par la suite, elle est traitée régulièrement par 8 mg de Trihexyphénidyle associés à 50 mg d'Imipramine. Elle reçoit en même temps une série d'injections de vitamine B6 et d'hormones anabolisantes.

Dans le mois d'octobre 1966, on augmente l'Imipramine jusqu'à 125 mg, dose qui est trop forte et que l'on réduit ensuite à 100 mg, en même temps d'ailleurs que la Trihexyphénidyle est augmentée à 10 mg.

En février 1967, tout en gardant les 10 mg de Trihexyphénidyle, on suspend l'Imipramine et on lui fait prendre de la Chlorimipramine à la même dose (50 mg le matin, 50 mg à midi).

On la revoit deux mois après, parlant mieux, ayant une impression nettement meilleure, un meilleur moral, ayant bien plus d'aisance dans les mouvements, estiment que ses gestes sont plus faciles.

En effet, on trouve qu'elle se tient plus droite, marchant à pas moyens avec un balancement des bras léger à droite et minime à gauche. La rigidité qui a disparu à droite est minime à gauche. L'épreuve des marionnettes est moyenne à droite et minime à gauche. Il y a un léger tremblement à gauche et la passivité est normale à droite et moyenne à gauche.

On continue ce traitement, et on la revoit régulièrement jusqu'en juin 1967, se sentant améliorée. Par la suite, pendant la période des vacances, n'ayant plus de Chlorimipramine, elle reprend l'Imipramine, et quand elle revient, en septembre 1967, elle prend toujours 10 mg de Trihexyphénidyle et 50 mg d'Imipramine, mais elle ne se trouve pas aussi bien qu'avant ses vacances où elle avait de la Chlorimipramine. Au moment où il lui est arrivé de suspendre le traitement de Chlorimipramine, elle a eu un facies figé, une parole sourde et peu de mouvements automatiques des mains au cours de la conversation.

A l'examen, on constate que la rigidité est légère à droite et assez forte à gauche, que l'épreuve des marionnettes est réduite à droite et à gauche, que la passivité est normale à droite et tout à fait minime à gauche. Le facies est inexpressif, la marche est très difficile, elle a de l'akinésie et est en même temps un peu déprimée. On l'hospitalise et, pendant quatre jours, on lui fait une perfusion de 25 mg de Chlorimipramine diluée dans 250 cm^3 de sérum glucosé isotonique. Elle est améliorée et on passe rapidement à la voie buccale à la dose de 150 mg. Après cinq jours, elle dort mal, elle est anxieuse et un peu irritée. On suspend alors la Chlorimipramine, mais on recommence une semaine après à la dose de 25 mg par voie intra-veineuse, et on assiste à la transformation de la malade qui est beaucoup moins akinétique, qui se lève facilement, qui a un facies souriant, qui n'est plus déprimée, qui s'intéresse à tout et qui reprend une bonne vitalité.

Par la suite, on passe à la voie buccale, et tout en conservant les 10 mg de Trihexyphénidyle, elle va prendre pendant deux jours 100 mg de Chlorimipramine, puis 150, et quand elle quitte le Service, à la fin de Novembre 1967, on constate qu'elle est nettement améliorée. Elle arrive à se lever, à se coucher plus facilement, tout en ayant du mal à s'habiller, à se retourner dans le lit et pour faire sa toilette. Elle marche très légèrement penchée, avec des pas moyens et sans balancement des bras, elle a un facies expressif, la rigidité est moyenne à droite et réduite à gauche, l'épreuve des marionnettes est exécutée moyennement des deux côtés. Il y a un tremblement très minime. L'amélioration de l'état général est considérable, cependant, elle se plaint d'avoir des crampes dans les mollets qui la gênent un peu. L'action de la Chlorimipramine a été très bonne sur l'akinésie, en même temps sur la petite note dépressive qui existait.

Elle est revue en janvier 1968, l'amélioration persiste sur le plan de l'akinésie car elle fait son ménage et elle a plus d'activité qu'auparavant. Néanmoins, elle ne peut coudre ni repasser. Toutefois, le bilan est favorable car on note une rigidité très minime à gauche, la passivité est légèrement réduite à gauche. Il y a un tremblement très minime de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est normale à droite et moyenne à gauche. Elle est très contente de la Chlorimipramine et demande à continuer.

Résumé : Bonne action des perfusions et de la voie buccale à dose moyenne, confirmée par une suspension des effets thérapeutiques lors de l'arrêt du traitement. Impression meilleure qu'avec l'Imipramine. Intolérance d'une dose supérieure à 150 mg.

30. Mme Saur..., 65 ans

Maladie de Parkinson de très forte intensité évoluant depuis février 1963. On la voit en septembre 1966, elle prend 4 comprimés par jour de Procyclidine et 12 gouttes d'Halopéridol car elle a des hallucinations. La marche n'est possible qu'accompagnée, et elle arrive à faire 200 mètres en plusieurs fois. Elle a des accès de crispation, de contractures, de sueurs, ce qui aggrave la rigidité et le tremblement. Ces accès sont presque quotidiens, elle est dans un état crépusculaire presque permanent, elle a parfois une incontinence des matières.

On note une hypertonie légère de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est très réduite de chaque côté, il y a un léger tremblement à gauche, la marche seule est impossible, elle se tient penchée en avant. On continue la Procyclidine et on lui demande de prendre de la Chlorimipramine.

Dès la prise de 25 mg, elle est transformée ; le premier jour, elle arrive à se rappeler beaucoup de choses, à évoquer des souvenirs passés et retrouve un peu d'activité, pouvant se retourner dans son lit et se lever seule.

On la revoit en mai 1967, elle a pris 25 mg de Chlorimipramine pendant quinze jours, puis 50 mg de Chlorimipramine en deux prises. Tout allait très bien, elle parlait clairement, avait retrouvé l'appétit, se retournait seule dans son lit, faisant quelques pas seule dans son appartement. Depuis trois semaines, il y a une petite rechute et une reprise des accès de crispation, de même, par moments, elle devient un peu absente et lointaine. Néanmoins, elle est transformée par

rapport à l'examen fait en septembre 1966. Elle arrive à rentrer seule dans le bureau de consultation, faisant de petits pas réguliers, elle parle très clairement et expose en souriant tous ses problèmes, alors qu'on ne pouvait tirer aucun son d'elle auparavant. Il y a toujours une hypertonie légère de chaque côté, l'épreuve des marionnettes est moyenne à droite et moyenne à gauche. La passivité est moyenne de chaque côté. Il n'y a pas de tremblement.

Bien qu'on note un peu d'épuisement de l'action de la Chlorimipramine, et que les crises douloureuses et les contractures réapparaissent ces temps-ci, il faut insister sur l'amélioration spectaculaire, tant sur le plan psychique que sur le plan physique, survenue chez cette grande parkinsonienne akinétique rigide et qui, par ailleurs, avait un état dépressif avec interprétation hallucinatoire.

En septembre 1967, elle fait une chute et elle présentait une fracture du col du fémur droit. Elle a été hospitalisée en chirurgie et son traitement est réduit à la Procyclidine à la dose de 3 comprimés par jour. Les suites sont assez compliquées, mais dans le courant du mois de novembre, allant mieux, on lui recommence la Chlorimipramine à la dose de 50 mg le matin et 50 mg à midi. On assiste alors à la reprise des mouvements, à la possibilité de marche et surtout à la transformation du psychisme.

Vers le 15 janvier 1968, une aggravation se produit à la suite d'un épisode infectieux ; on suspend la Chlorimipramine. On reprend la thérapeutique un mois après et la malade peut alors sortir de clinique en mars 1968, parlant, s'asseyant, faisant quelques pas et ayant retrouvé une kinésie très importante, alors qu'elle était pratiquement bloquée quand elle ne prenait que 4 comprimés de Procyclidine.

Résumé : Très bon résultat de la Chlorimipramine, léger épuisement par la suite, mais différentes interruptions du traitement par la Chlorimipramine ont montré chaque fois que la drogue était efficace.

31. M. Per..., 68 ans

En février 1965, il vient consulter pour un syndrome parkinsonien qui remonte à deux ans et qui intéresse le côté gauche. En même temps, il est un peu déprimé parce qu'il a des soucis. Il prend de la Trihexyphénidyle à la dose de 4 mg qu'il ne supporte pas très bien.

Le premier examen montre qu'il est gêné pour toutes les activités, surtout pour couper la viande, mais il écrit normalement. Le facies est figé, peu expressif ; il marche à pas amples avec un balancement très réduit des bras. Il n'a pas d'automatisme des mains en parlant, l'hypertonie est minime à droite et légère à gauche. L'épreuve des marionnettes est moyenne de chaque côté. La passivité est réduite à droite et normale à gauche. Il y a un tremblement très léger de chaque côté avec un petit tremblement intermittent du menton. On continue la Trihexiphénidyle à la dose de 4 mg et on ajoute 50 mg de Chlorimipramine.

En mars 1965, on note qu'il a essayé de reprendre son travail de soudeur, mais il n'a pu le continuer parce qu'il travaillait sur des échafaudages. On augmente la Chlorimipramine à 100 mg par jour.

En novembre 1965, il en prenait 150 mg. Il a travaillé à nouveau, mais pendant des périodes froides, il a été gêné, de même qu'il a été gêné pour boutonner les vêtements, pour s'habiller un peu. Il est revu ensuite régulièrement alors qu'il prend 8 mg de Trihexyphénidyle et 150 mg de Chlorimipramine. On note qu'il se trouve un petit peu amélioré, que le boutonnage est plus facile, qu'il marche 2 km sans fatigue, qu'il peut monter les escaliers, cependant il ne peut couper sa viande. On constate l'existence d'une hypertonie légère à droite et à gauche. La passivité est presque normale à droite et réduite à gauche. Les marionnettes sont très réduites de chaque côté. Il y a un tremblement très minime intermittent du côté gauche et un léger tremblement du menton. Il se sent bien et l'élément dépressif qui existait a disparu.

Le malade est revu en juin 1967. Il a alterné, soit 150 mg d'Imipramine, soit 150 mg de Chlorimipramine et il n'a pas de préférence.

On le revoit en février 1968 prenant 100 mg de Chlorimipramine associés à 8 mg de Trihexyphénidyle. Le résultat se maintient assez bon et il garde une certaine activité.

Résumé : Traitement d'appoint, action favorable d'un traitement continué pendant plus d'un an et demi avec impression d'action identique de l'Imipramine et de la Chlorimipramine.

32. M. L..., 65 ans

Malade suivi depuis 1963 pour un syndrome parkinsonien bilatéral. Il a subi en 1965 une intervention qui a amené une amélioration passagère.

En février 1968, alors qu'il ne prend que 8 mg de Trihexyphénidyle, et qu'il a de la gêne de la marche et une certaine akinésie, on essaie la Chlorimipramine. A deux reprises, il fait une chute dont la dernière sur le dos avec une omnubilation passagère, il est probable qu'il s'agit d'une hypotension orthostatique et la Chlorimipramine est suspendue.

Résumé : Intolérance, probablement hypotension orthostatique, arrêt.

33. M. Tof..., 63 ans

En juillet 1964, ce malade qui a été hospitalisé parce que son état général n'était pas bon et que son Parkinson était mal équilibré, reçoit pour la première fois de la Chlorimipramine.

Le traitement de base comporte la prise de 8 mg de Trihexyphénidyle et 200 mg de Profénamine, et en même temps on lui avait donné des diurétiques et un peu de Cédilanide, car il était un peu essoufflé.

Le bilan de la maladie de Parkinson, fait avant l'association de la Chlorimipramine, indiquait que l'hypertonie était modérée à droite et forte à gauche. L'épreuve des marionnettes était médiocre à droite et minime à gauche. La passivité était moyenne à droite et insignifiante à gauche. La gêne fonctionnelle était importante car tous les gestes de la vie courante étaient excessivement difficiles. Il avait du mal, en particulier, pour couper la viande et pour marcher, il était

soudé sans balancement des bras. On commence à lui faire prendre 50 mg de Chlorimipramine pendant trois jours, puis on passe à 75 mg. Il signale quelques crampes et quelques impatiences dans les membres inférieurs. Néanmoins, l'état général s'améliore, la marche est plus facile, la parole est moins sourde, mais il n'y a pas de changement dans le tremblement et l'hypertonie.

En juillet 1964, on passe à 125 mg pendant cinq jours, puis 175 mg à partir de la fin de juillet, durant une période de six jours.

Début août 1964, l'état psychique est transformé, il marche mieux, le facies est beaucoup plus expressif et il a beaucoup plus d'aisance pour s'habiller et pour manger. Il n'y a guère de changement dans les bilans car l'hypertonie reste modérée à droite et forte à gauche. L'épreuve des marionnettes est minime à gauche et médiocre à droite. La passivité est moyenne à droite et minime à gauche. Le tremblement est modéré à droite et minime à gauche. Par contre, le psychisme est transformé et l'anxiété a disparu.

On le revoit à la fin du mois d'août et au début du mois d'octobre, signalant qu'il va bien, qu'il est remis sur pied, qu'il bricole et scie du bois. Les activités sont meilleures, la parole est encore sourde, le corps est encore un peu incliné en avant, mais il marche à pas amples et il a un balancement des bras qui est moyen à droite et léger à gauche. L'hypertonie reste cependant forte des deux côtés, l'épreuve des marionnettes est minime des deux côtés. La passivité est très réduite et le tremblement reste modéré à droite et minime à gauche. Il signale que, par intermittence, il a un peu de sécheresse de la bouche. Il avait réduit la Chlorimipramine à 100 mg par jour. On lui demande d'augmenter.

On le revoit en novembre 1964, allant bien, marchant mieux, parlant plus clairement, se sentant moins fatigué ; il est content de la Chlorimipramine.

On le revoit en janvier 1965, ayant continué à prendre chaque jour 4 mg de Trihexyphénidyle, 200 mg de Profénamine et 125 mg de Chlorimipramine. Il a quelquefois un peu d'énervement le soir et d'insomnie, alors qu'il est bien le matin. Le bilan montre que le facies est souriant, il parle beaucoup plus clairement. Il marche à pas amples et rapides avec un balancement des bras, moyen à droite et léger à gauche. En parlant, il a de l'automatisme des mains qui avait disparu jusque-là. L'hypertonie reste forte des deux côtés, les marionnettes sont modérées à droite et minimes à gauche. La passivité est presque nulle. Le tremblement, par contre, est minime des deux côtés et intermittent.

Résumé : Résultat assez intéressant, qui porte plus sur l'amélioration fonctionnelle et sur celle du psychisme que sur les symptômes de la maladie de Parkinson proprement dits. Quelques incidents au début, en particulier sécheresse de la bouche.

34. M. K..., 61 ans

Malade suivi depuis février 1965 pour une maladie de Parkinson remontant à un an, d'intensité modérée, peu évolutive. Dans le courant de 1965, on associe à son traitement l'Orphénadrine à la dose de 3 comprimés par jour, 75 mg d'Imipramine en deux prises. Avec ce traitement qui est suivi jusqu'en décembre 1967, on note qu'il marche avec un peu de difficulté à pas moyens avec un

balancement des bras, léger à droite et moyen à gauche. Il a un bon automatisme des mains en parlant. Il a une rigidité très minime des deux côtés. L'épreuve des marionnettes est presque normale. La passivité est moyenne à droite et assez réduite à gauche.

On remplace, en décembre 1967, l'Imipramine par la Chlorimipramine.

On le revoit en mars 1968, il signale qu'il préfère la Chlorimipramine qu'il trouve supérieure, mais il est moins nerveux. Il a pris 3 comprimés d'Orphénadrine en même temps que 75 mg de Chlorimipramine. On note la persistance d'une marche à pas moyens ; la gêne fonctionnelle est à peu près identique. Il y a peu de difficulté pour le retournement dans le lit. En revanche, l'automatisme des mains est normal, il y a une rigidité très minime de chaque côté. L'épreuve des marionnettes est normale de chaque côté. La passivité est moyenne à droite et minime à gauche.

Résumé : Action favorable de la Chlorimipramine, légèrement supérieure à celle de l'Imipramine.

35. Mme Ross..., 67 ans

Maladie de Parkinson peu évolutive remontant à 1957. En 1963, elle est opérée pour le côté gauche avec un bon résultat.

On la voit en janvier 1965 pour un examen de routine. Elle prend 6 mg de Trihexyphénidyle par jour. Elle indique qu'elle a des piétinements avec tendance à avoir de la festination, mais elle s'habille seule avec un peu de difficulté. Elle peut coudre, tricoter, faire la cuisine. Elle marche à petits pas avec un automatisme des mains presque normal. Il n'y a pas de rigidité. La passivité est peu réduite. Il n'y a pas de tremblement. L'épreuve des marionnettes est exécutée normalement. On commence la Chlorimipramine à la dose de 75 mg par jour.

On la revoit quinze jours plus tard ; elle tolère très bien la Chlorimipramine. Elle trouve qu'elle s'habille de manière meilleure, elle se couche seule, se retourne seule dans le lit. Elle manque un peu d'équilibre. On constate que le bilan est à peu près identique.

En 1965 et 1966, elle va continuer ce traitement et, en plus, elle recevra de temps en temps des séries d'injections de vitamine B6, et deux fois par an une série d'injections d'hormones anabolisantes. Le résultat est bon.

Au dernier bilan de février 1967, on constate qu'elle va bien, qu'elle marche à pas moyens, elle balance un peu les bras, il y a une rigidité très discrète. La passivité est normale. L'épreuve des marionnettes est pratiquement normale. Elle est contente du traitement qu'elle supporte bien et il semble que depuis qu'elle le prend, elle ait plus d'aisance dans ses mouvements. De toute manière, il n'y a aucune aggravation et la présentation semble meilleure.

En mai 1967, elle va bien, elle est active chez elle, se sent beaucoup mieux qu'avant la prise de Chlorimipramine. On remplace alors la Chlorimipramine par l'Imipramine.

Quand elle revient en août, trois mois après, elle signale que l'Imipramine lui a donné des palpitations et qu'elle préfère de beaucoup la Chlorimipramine. On

recommence la Chlorimipramine à la dose de 75 mg par jour. Elle est revue régulièrement.

Au dernier examen de février 1968, elle prend 6 mg de Trihexyphénidyle et 75 mg de Chlorimipramine. Elle est plus active qu'auparavant, fait le ménage, marche à pas moyens et est contente du résultat. La rigidité est très minime des deux côtés. La passivité est à peu près réduite à droite. L'épreuve des marionnettes est presque normale à droite, normale à gauche. Elle balance les bras en marchant.

Résumé : Bon résultat de la Chlorimipramine qui a été contrôlé par des suspensions de traitement. Action supérieure à celle de l'Imipramine.

36. M. Gate..., 52 ans

Maladie de Parkinson de forte intensité avec akinésie accentuée.

Premier examen en juin 1965. Il existe une légère hypertonie à droite et assez forte à gauche, mais les mouvements sont tous excessivement difficiles et la marche en particulier est très gênée. Il prend chaque jour 2 comprimés de Profénamine et 50 mg d'Imipramine.

On le revoit un an après marchant très mal, ayant besoin d'être soutenu, faisant des chutes, avec un facies figé et une gêne pour tous les mouvements. On garde la Profénamine à la dose de 2 comprimés par jour. On remplace l'Imipramine par la Chlorimipramine à la dose de 75 mg.

Un mois après, on note qu'il marche beaucoup plus facilement, que son équilibre est amélioré, les chutes sont devenues très rares, il parle mieux car il avait une palilalie accentuée. On arrête alors la Chlorimipramine pendant trois jours et on reprend l'Imipramine à la dose de 75 mg par jour. Dès le changement du traitement, il va moins bien. On reprend alors la Chlorimipramine : aussitôt l'amélioration se manifeste, l'équilibre est meilleur et les mouvements sont plus aisés.

On le revoit six mois après, prenant toujours ses 3 comprimés de Profénamine et 100 mg de Chlorimipramine. Il marche seul mais avec un peu de difficulté ; la parole est sourde, mais il est nettement mieux que lorsqu'il avait été examiné pour la première fois en juin 1965. Il est content de la Chlorimipramine et demande à continuer.

Il revient en mai 1967, ayant continué le traitement.

En novembre 1967, il est très akinétique, il a une hypertonie importante, surtout marquée à gauche, il marche à petits pas avec un démarrage très difficile et de la festination. On renforce la Chlorimipramine, et alors qu'il en prenait 100 mg, on passe à 175 mg. Cette dose est très bien tolérée.

Un mois après, la parole est plus compréhensible, il est certainement mieux qu'auparavant, et quoiqu'il garde toujours de grandes difficultés pour démarrer, la marche est cependant plus aisée qu'auparavant.

Résumé : Bonne action de la Chlorimipramine. Action supérieure à celle de l'Imipramine vérifiée par plusieurs interruption de traitement, avec reprise alternée des deux dérivés de l'imino-dibenzyl.

37. M. Dez..., 69 ans

Maladie de Parkinson artériopathique avec gêne de l'élocution et baisse de la vitalité. La maladie remonte à 1965. Elle s'accompagne d'une baisse de l'activité avec gestes lents. Il marche à pas amples avec balancement légèrement réduit à gauche, facies inexpressif. Il y a une légère rigidité à gauche avec une légère diminution de la passivité et de l'épreuve des marionnettes. Le réflexe vélopalatin est aboli. Il a un réflexe pollico-mentionnié bilatéral et un signe de Babinski du côté droit.

On continue le traitement par le Disipal qu'il prenait à la dose de 3 comprimés par jour et on ajoute 25 mg de Chlorimipramine.

. On le revoit un mois après. Il a bien toléré la Chlorimipramine. Il a l'impression d'aller mieux. Il a une meilleure vitalité. Il se sent mieux. Il a plus de dynamisme, mais le bilan reste à peu près le même. Il y a toujours une légère diminution des marionnettes du côté gauche et une très légère rigidité de ce côté, mais on ne trouve plus le signe de Babinski.

Il a été revu en janvier 1968. Le traitement a donc duré un an Il a été bien supporté et la maladie ne s'est pas aggravée. L'évolution s'est stabilisée.

Résumé : Action favorable de la Chlorimipramine sur un Parkinson artériopathique.

38. M. Ver..., 66 ans

Maladie de Parkinson de forte intensité avec état dépressif traitée habituellement par 8 comprimés de Profénamine et 75 mg d'Imipramine.

En octobre 1966, on l'hospitalise car il est fatigué. Il marche mal, il est très gêné dans ses mouvements. On réduit la Profénamine à 6 comprimés par jour et on associe de la Chlorimipramine, d'abord à 50 mg, puis en augmentant progressivement jusqu'à 150 mg. Les doses sont très bien supportées.

Quand il sort un mois après, il est nettement mieux, marchant mieux, ayant des pas plus amples, se tenant plus droit, ayant un meilleur équilibre, n'étant plus déprimé et ayant un meilleur état général. Il est suivi régulièrement et est de nouveau hospitalisé six mois après, car il avait interrompu la prise de Chlorimipramine. On reprend la Chlorimipramine à la dose de 100 mg par jour.

Trois semaines après, on note que la marche est moins cassée, les pas plus allongés. Il y a une forte diminution de l'hypertonie, le tremblement est léger, l'incitation au mouvement a été nettement améliorée par la Chlorimipramine.

On le revoit un mois et demi après. Il signale qu'il est moins bien depuis l'arrêt de la Chlorimipramine et réclame de nouveau ce médicament. En effet, il fait des chutes, il a une attitude très inclinée en avant, il marche avec des petits pas et l'épreuve des marionnettes est très moyenne. On lui conseille de reprendre 125 mg de Chlorimipramine associés à 8 mg de Trihexyphénidyle et 4 comprimés de Profénamine.

On le revoit deux mois après. Il marche à pas moyens. L'épreuve des marionnettes est normale à droite et moyenne à gauche. Il peut monter et descendre l'escalier, manger seul, mais il ne peut s'habiller seul ni couper sa viande seul.

Résumé : Action favorable de la Chlorimipramine, vérifiée par plusieurs suspensions de la thérapeutique, supérieure à celle de l'Imipramine.

39. Mme C..., 71 ans

Maladie de Parkinson de forte intensité, traitée par 5 comprimés de Procyclidine par jour associés à 2 comprimés d'Alimémazine et 2 comprimés d'Eunoctal. Au début, elle est pratiquement akinétique, ne pouvant manger seule, ni se lever seule. On trouve une rigidité de chaque côté. La passivité est pratiquement nulle et l'épreuve des marionnettes est très réduite à droite et moyenne à gauche. Il y a un tremblement assez fort par intermittence. On commence la Chlorimipramine en janvier 1967 à la dose de 50 mg ; on monte progressivement jusqu'à 175 mg, dose qu'elle conserve pendant quinze jours. On assiste à une transformation. A sa sortie de l'hôpital, on note par exemple que sa vie est changée, elle se lève avec difficulté mais elle peut le faire seule, elle va faire sa toilette seule, elle marche à petits pas et mange seule. La rigidité est très réduite de chaque côté. La passivité est encore très réduite. L'épreuve des marionnettes est presque normale de chaque côté. Le tremblement est suspendu. Il y a donc à la fois une action sur la rigidité et sur l'akinésie puisque cette femme, qui était pratiquement incapable de subvenir à ses besoins, peut y subvenir en partie. De plus, le tremblement a pratiquement disparu. L'état général s'est transformé. Elle était également un peu déprimée au départ et tout ceci s'est amélioré.

On la revoit en septembre 1967 pour admission à l'hôpital, car elle a eu deux accès de confusion avec hallucinose, voyant du sang sur les lavabos, puis évocation de thèmes professionnels.

Elle reçoit la Chlorimipramine à la dose de 75 mg en perfusion intra-veineuse pendant un mois. On constate une légère amélioration de l'état général, puis on augmente la dose de la Chlorimipramine à 150 mg et on note une reprise des accès de confusion avec élément d'hallucinose. On arrête la Chlorimipramine. L'état confusionnel s'aggrave, la malade devient prostrée, figée, indifférente. On

Nouvel essai de Chlorimipramine en mars 1968 à la dose de 50 mg qui n'apporte aucune modification à l'état de la malade.

Résumé : Très bon résultat de la Chlorimipramine, mais épuisement rapide de l'effet devant l'intensité évolutive de la maladie de Parkinson.

40. M. B..., 30 ans

Syndrome akinétique pur après une intoxication subaiguë par l'oxyde de carbone.

A l'examen, la démarche est possible, mais l'attitude est guindée, les changements de direction entraînent une chute en statue et l'équilibre est très précaire.

L'épreuve des marionnettes est impossible à droite comme à gauche, l'écriture est micrographique et la parole impossible du fait d'une palilalie très prononcée.

Les réflexes de posture sont exagérés, le réflexe naso-palpébral est inépuisable. Il n'y a ni tremblement, ni hypertonie.

La Chlorimipramine est administrée par voie intra-veineuse. On atteint progressivement 300 mg par jour, sans noter aucun effet sur la motricité. A cette forte posologie, aucun effet secondaire n'a été observé, en particulier la tension artérielle n'est pas modifiée.

Après quinze jours, on arrête ce traitement. On observe alors l'apparition d'une tristesse avec pleurs qui cède à 50 mg de Chlorimipramine.

Résumé : Aucun effet de la Chlorimipramine dans cette forme gravissime d'akinésie, même à forte dose, qui n'a pourtant entraîné aucun effet secondaire.

Tableau récapitulatif : 40 cas

- EFFETS DE LA CHLORIMIPRAMINE SUR L'AKINÉSIE

  — Résultats nettement favorables ..... 30 cas
  — Résultats moyens (1) ..... 3 »
  — Aucun effet ..... 3 »
  — Suspension due à l'intolérance au produit ..... 4 »

- ABSENCE D'EFFETS SUR LES AUTRES ÉLÉMENTS DU SYNDROME PARKINSONIEN

  — Mais la disparition des douleurs a été notée dans 2 cas.

- EFFETS SECONDAIRES

  — *Malaise orthostatique :* 3 cas, dont 1 cas ayant entraîné une suspension de traitement.
  — *Sécheresse de la bouche :* 2 cas, dont 1 cas ayant entraîné une suspension de traitement.
  — *Sensation vertigineuse :* 2 cas.
  — *Confusion :* 2 cas.
  — *Rétention d'urine :* 1 cas ayant entraîné une suspension de traitement.
  — *Somnolence :* 1 cas.
  — *Paresthésies de la face :* 1 cas ayant entraîné une suspension de traitement.

---

(1) Dans 1 cas, il y a eu épuisement de l'action, favorable au début.

Comparaison entre les effets de l'Imipramine et les effets de la Chlorimipramine : 21 cas

- ACTION SUR L'AKINÉSIE

— Nettement supérieure	15 cas
— Identique	3 »
— Inférieure	3 »

Lorsque l'action sur l'akinésie a été supérieure, celle-ci s'est accompagnée d'une amélioration ou d'une disparition des effets secondaires engendrés par l'Imipramine :

— Disparition du tremblement	2 cas
— Amélioration de la somnolence	1 »
— Disparition de la sécheresse de la bouche	1 »
— Disparition des sueurs	2 »
— Disparition de l'akatisie	1 »
— Disparition des palpitations	1 »

ANALYSE DES RESULTATS

L'analyse des résultats obtenus permet de mettre en évidence un certain nombre de constatations que nous allons passer en revue.

L'action de la Chlorimipramine a montré dans les 40 cas étudiés, 30 bons résultats : 3 résultats moyens, 3 résultats nuls et 4 cas où le traitement par la Chlorimipramine a dû être interrompu du fait des troubles secondaires, ce qui n'a pas pu permettre de juger du résultat.

Parmi les 21 cas qui avaient déjà été traités par l'Imipramine : 15 cas ont révélé une action supérieure de la Chlorimipramine sur l'Imipramine, 3 cas une action identique et 3 cas une action moindre.

1) Résultats cliniques

L'action de la Chlorimipramine est certaine. Les bilans successifs établis avant, pendant et après l'administration de ce produit permettent de suivre aisément l'évolution du syndrome akinétique. Dans la plupart des cas, cette thérapeutique a provoqué une amélioration très intéressante pendant toute la durée du traitement.

Dans certains cas, l'amélioration a été manifeste en quelques heures. C'est ainsi que chez une malade, Mme S..., 65 ans, qui présentait une akinésie sévère, rendant la marche seule impossible, la première prise de 25 mg de Chlorimipramine transforma la malade : dès le premier jour, elle retrouve un peu d'activité, pouvant se retourner dans son lit et se lever seule.

Un autre malade, M. C..., cinquante-deux ans, lui aussi atteint d'un Parkinson de forte intensité avec akinésie accentuée, dont la marche et l'équilibre avaient été très améliorés par la Chlorimipramine à 75 mg par jour, avait interrompu son traitement car sa provision était épuisée. Il présentait à nouveau un aspect figé et des chutes. Revenu à la consultation chercher de la Chlorimipramine, l'administration de 50 mg *per os* transforma aussitôt son état, lui rendant les mouvements plus aisés, l'équilibre et la marche seul.

Le plus souvent, cependant, c'est après un délai de quelques jours que l'amélioration débute : M. R..., cinquante-huit ans, qui recevait 12,5 mg de Chlorimipramine en perfusion, et 25 mg après quelques jours, est resté figé durant dix à douze jours. Puis, on assiste progressivement à une transformation de son état, le facies devient souriant, il se lève plus facilement, il marche à grands pas.

La plupart des malades reçurent cette nouvelle thérapeutique tout en conservant leur traitement antiparkinsonien habituel. Aussi, avons-nous cherché à montrer que l'amélioration était bien due à la nouvelle drogue, et non à quelque incident fortuit survenu en cours de traitement.

Nous n'avons commencé l'administration de la nouvelle thérapeutique que quelques jours après l'entrée du malade dans le Service, car il est reconnu que le parkinsonien est parfois amélioré par un changement de mode de vie.

Il ne semble pas que ce soit l'action antidépressive seule de ces corps qui intervienne. Certains malades présentaient un syndrome dépressif associé au syndrome parkinsonien, et alors que le syndrome akinétique était amélioré, tant sur le plan subjectif qu'objectif, par des doses inférieures à celles préconisées en psychiatrie, le syndrome dépressif n'était que peu ou pas modifié.

Ce n'est pas non plus par potentialisation des thérapeutiques antiparkinsoniennes courantes que ces drogues agissent, car il suffit de supprimer la Chlorimipramine pour voir retomber le malade dans son akinésie, même si l'on augmente la posologie des thérapeutiques antiparkinsoniennes.

Enfin, certains malades, présentant une akinésie presque pure et traités uniquement par ce nouveau corps, ont été améliorés. L'arrêt de la thérapeutique entraînant la réapparition, en quelques jours, du syndrome akinétique ; cependant, en pratique, il ne semble pas souhaitable d'utiliser la Chlorimipramine seule, car le plus souvent l'akinésie n'est pas isolée, mais coexiste avec d'autres éléments du syndrome parkinsonien, tel le tremblement sur lequel la thérapeutique classique donne de bons résultats.

2) Les incidents

Ils sont dans l'ensemble d'une remarquable bénignité, liés le plus souvent à l'action atropinique de la Chlorimipramine.

La constipation est fréquente et dure en général aussi longtemps que le traitement, elle cède toujours aux petits moyens classiques.

La sécheresse de la bouche avec sensation d'amertume est assez fréquente.

De l'oligurie pouvant aller jusqu'à la rétention d'urine a été constatée.

Quelques sensations vertigineuses, en dehors des malaises orthostatiques, ont été notées ; elles surviennent comme les impressions de paresthésie pour des posologies de 200 mg et cessent dès que celle-ci est ajustée.

Nous n'avons pas observé de crise de tremblement majeur pouvant aggraver la maladie de Parkinson, ou de difficulté à lire telle que l'on en rencontre chez les malades traités par l'Imipramine.

Nous n'avons pas rencontré de prurit et d'éruption de type allergique, ni d'accidents ischémiques coronariens ou cérébraux.

Toutefois, des lipothymies au changement en position, en rapport avec une hypotension orthostatique, ont été fréquemment rencontrées. Ces symptômes apparaissent pour des doses élevées de Chlorimipramine et ils disparaissent lorsqu'on diminue la posologie.

On peut prévenir l'apparition de ces symptômes secondaires par des dérivés de l'ergot de seigle et des analeptiques cardio-vasculaires mineurs.

Syndrome confuso-onirique : l'utilisation de faibles doses permet d'éviter un incident très gênant : l'apparition d'un syndrome confuso-onirique. Ce syndrome a été observé, dans certains cas, lorsque la dose quotidienne atteint 100 mg. Le malade devient alors anxieux, il signale souvent une gêne thoracique, puis apparaît le syndrome confuso-onirique proprement dit. Le sujet ne sait plus où il est, il est anxieux, il a l'impression d'être poursuivi ou encore d'être mêlé à une catastrophe. Suivant son tempérament, il devient agressif, menace ses voisins, ou bien il est pris de panique et cherche à s'enfuir.

Il semble qu'un tel incident ne survienne que chez des malades prédisposés et dont le psychisme est fragile. Il survient surtout lorsque la dose quotidienne dépasse 200 mg.

Ces différents incidents ne doivent pas faire hésiter à employer cette nouvelle drogue, car ils ne sont pas fréquents. Le bien-être et l'amélioration qu'éprouvent les parkinsoniens akinétiques, qui ne bénéficiaient auparavant d'aucune thérapeutique réellement efficace, encouragent à poursuivre l'utilisation de ce corps.

3) Résultats sur le plan biologique

Du point de vue biologique, la Chlorimipramine n'entraîne aucune modification notable des constantes biologiques, tant celle de la numération et formule sanguine que les épreuves fonctionnelles hépatiques ou rénales.

4) Résultats électro-encéphalographiques

Comme avec l'Imipramine, la Chlorimipramine donne au tracé un aspect pointu et irritatif sans que soit constatée l'apparition d'ondes lentes.

PSYCHOSOCIAL PREVENTION AND SOCIAL REHABILITATION

Dans les cas d'akinésie sévère, rendant le malade grabataire, on peut avoir recours à l'administration intra-veineuse de Chlorimipramine, comme nous l'avons pratiquée pour cette étude. Ce mode d'administration, d'action rapide, constitue une cure d'attaque plus efficace que la voie buccale. Elle permet d'obtenir de bons résultats avec de faibles doses parfaitement tolérées. Parfois, un effet sédatif se produit pendant la perfusion et persiste pendant les heures suivantes.

Les doses employées sont de 12 mg le premier jour, que l'on augmente progressivement pour atteindre 50 mg au bout de quatre jours, soit 1/2 ampoule à 2 ampoules à faire passer en solution dans un flacon de 250 cm^3 de sérum glucosé isotonique en perfusion intraveineuse lente de trois heures, tandis que l'on surveille la tension artérielle.

En général, après une semaine, on peut relayer la voie veineuse par la voie buccale, mais il faut alors utiliser des doses plus fortes de l'ordre du double ou du triple de la dose utilisée par voie endoveineuse.

La Chlorimipramine n'agissant pas sur le tremblement, il est souvent nécessaire de lui associer un traitement antiparkinsonien classique, la meilleure association est obtenue avec la Trihexyphénidyle.

La sommation des effets atropiniques de ce composé et de la Chlorimipramine peut favoriser l'apparition des effets secondaires désagréables. C'est alors la posologie des antiparkinsoniens classiques qu'il faut ajuster, car la réapparition de l'akinésie, qui suivrait immanquablement le manque de Chlorimipramine, est très péniblement ressenti par le malade.

L'amélioration est précoce et survient dès les six premiers jours du traitement. Lorsqu'elle ne s'est pas manifestée dans les dix premiers jours, il est rare qu'elle apparaisse plus tardivement.

La Chlorimipramine n'a qu'un effet symptomatique ne se manifestant que pendant la durée du traitement et qui s'efface en quelques jours après l'arrêt de la thérapeutique.

Aussi, comme pour toutes les autres drogues antiparkinsoniennes, doit-on en poursuivre indéfiniment l'administration.

L'expérience acquise en psychiatrie a prouvé que l'on pouvait donner ce corps pendant des mois sans aucun inconvénient.

CONCLUSION

L'akinésie parkinsonienne est un symptôme le plus souvent rebelle à toute thérapeutique.

Les amphétamines, les injections de sulfate de strychnine, de cacodylate de soude ne donnent, en fait, qu'un résultat irrégulier, le plus souvent de valeur modérée, malgré l'effet stimulant que peut parfois éprouver le malade.

Les interventions neuro-chirurgicales, malgré des résultats brillants sur le tremblement, n'ont que peu d'action sur l'akinésie.

Cependant, à la suite des effets observés avec l'Imipramine, l'administration d'un nouveau produit, la Chlorimipramine, a permis depuis trois ans d'améliorer de manière presque constante l'akinésie parkinsonienne, trouble moteur souvent si pénible.

Les 40 malades qui ont bénéficié de ce nouveau produit ont été soigneusement suivis par des bilans successifs, tant sur le plan subjectif que sur le plan objectif.

Ces bilans ont été établis avant, pendant et après l'administration de ce corps.

L'amélioration obtenue a été très nette le plus souvent. Chez plusieurs malades, la suspension du traitement amena le retour à l'état antérieur, aussi les malades réclamèrent-ils la reprise de la drogue et l'amélioration fut à nouveau manifeste lorsque le traitement fut repris.

Les résultats ont été appréciés, d'une part, sur les impressions subjectives du malade : impression de bien-être, sensation de meilleure aisance motrice, et sur des tests précis basés sur l'examen des actes de la vie courante. Ainsi ont été étudiés la plus grande facilité du lever et du coucher, le retournement dans le lit, de l'habillage, de la toilette, de la facilité de couper la viande, la marche, l'écriture, la possibilité d'exécuter des mouvements rapides et alternés, tels que celui des marionnettes.

Mais il s'agit d'une action symptomatique qui persiste tant que ces corps sont utilisés, et disparaît en quelques jours après l'arrêt du

traitement dont les malades réclament eux-mêmes la reprise. Comme toutes les autres thérapeutiques antiparkinsoniennes, ces corps doivent donc être administrés d'une manière continue.

Des examens biologiques, qui ont été pratiqués pendant toute la durée du traitement, montrent que ce produit ne provoque pas de modification notable des constantes.

Ce corps n'ayant pas d'action sur le tremblement, il est bon de donner en même temps un traitement antiparkinsonien classique ; la meilleure association semble s'établir avec la Trihexyphénidyle. La dose quotidienne optima se situe entre 50 et 150 mg par voie buccale. Dans les akinésies sévères, le traitement d'attaque pourra être entrepris par voie intra-veineuse, les doses sont alors moindres, de 12 à 50 mg, l'efficacité plus rapide. L'administration doit se faire dans la matinée pour éviter l'insomnie nocturne.

Bien qu'il ne s'agisse que d'une action symptomatique, l'amélioration obtenue avec ce nouveau corps surpasse de loin celle obtenue jusqu'à présent par des thérapeutiques plus classiques et encourage à poursuivre les recherches dans cette voie.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
MICHAUX

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ADEY (W.R.), RAND (R.W.) and WALTER (R.D.). — Depth stimulation and recording in thalamus and globus pallidus of patients with paralysis agitans. (*J. Nerv. Ment. Dis.*, 1959, 129 : 417-428.)

ALAJOUANINE (Th.), HOUDART (R.), RÉMOND (A.) et MORIN (J.). — Résultats cliniques de la coagulation pallido-lenticulaire dans la maladie de Parkinson. (*Rev. Neurologique*, septembre 1958, tome 99, n° 3, pp. 385-394.)

ALBE-FESSARD (D.). — Thalamic facilitation of sensorimotor cortex neurons. (In *Reséarch Conference on Thalamic Integration, held at College of Physicians and Surgeons*, New York, 30 novembre-1er décembre 1964, In print.)

ALBERTS (W.W.), WRIGHT (E.W.), LEVIN (G.), FEINSTEIN (B.) and MUELLER (M.). — Threshold stimulation of the lateral thalamus and globus pallidus in the waking human. (*E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1961, 13 : 68-74.)

ANDEN (N.E.), CARLSSON (A.). — Demonstration and mapping out of nigrostriatal dopamine neurons. (*Life Sci.*, 1964, 3 : 525-530.)

AYD (F.J.). — A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. (*J.A.M.A.*, 1961, 175 : 1054-1060.)

BARBEAU (A.). — Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolisme in basal ganglia diseases. (*Neurologie*, 1960, 10 : 442-451.)

BARBEAU (A.), MURPHY (G.F.) and SOURKES (T.L.). — Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. (*Science*, 1961, 133 : 1706-1707.)

BARBEAU (A.) and JASMIN (G.). — Dosage de l'acide 5-hydroxyindoleacétique urinaire dans la maladie de Parkinson. (*Rev. Canad. Biol.*, 1961, 20 : 837-838.)

BARBEAU (A.) and SOURKES (Th.L.). — Some biochemical aspects of extrapyramidal diseases. (*Rev. Canad. Biol.*, 1961, 20 : 197-203.)

BARBEAU (A.). — The pathogenesis of Parkinson's disease : a new hypothesis. (*Canad. Med. Ass. J.*, 1962, 87 : 802-807.)

BARBEAU (A.), SOURKES (Th.L.) and MURPHY (G.F.). — Les catécholamines dans la maladie de Parkinson. (In J. de Ajuriaguerra, *Monoamines et système nerveux central*, éd. Genève et Paris, Georg et Cie, and Masson et Cie, 1962, pp. 247-262.)

Barbeau (A.), Duchastel (Y.), Francœur (M.) and Demers (R.). — Magnesium sanguin dans la maladie de Parkinson. (*Rev. Canad. Biol.*, 1962, 21 : 63-64.)

Barbeau (A.), De Groot (J.A.), Joly (J.G.), Raymond-Tremblay (D.) and Donaldson (J.). — Urinary excretion of a 3-4 dimethoxyphenylethylamine-like substance in Parkinson's disease. (*Rev. Canad. Biol.*, 1963, 22 : 469-472.)

Barbeau (A.), Morazain (L.), Olivia (L.) and Tétreault (L.). — Pharmacology of akinesia. Role of 3-4 dimethoxyphenylethylamine. Submitted to Nature.

Barbeau (A.), Raymond-Tremblay (D.). — Recent biochemical studies in Parkinson's disease and position of the problem. (*Symposium held in Miami-Beach*, 9-11 avril 1964.)

Bernheimer (H.), Birkmayer (W.) and Hornykiewicz (O.). — Verteilung des 5-hydroxytriptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson Syndrom. (*Klin. Wschr.*, 1961, 39 : 1056-1059.)

Bernheimer (H.) and Hornykiewicz (O.). — Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normales und Parkinson-Kranker Menschen. (*Naunyn-Schiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharm.*, 1962, 243-295.)

Bernheimer (H.), Birkmayer (W.) und Hornykiewicz (O.). — Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen. (*Klin. Wschr.*, 1963, 41 : 465.)

Bertler (A.) and Rosengren (E.). — Occurence and distribution of dopamine in brain and other tissues. (*Experientia*, Basel, 1959, 15 : 10-11.)

Birkmayer (W.) and Hornykiewicz (O.). — Der L34-Dioxyphnenylalanin (Dopa) Effekt bei der Parkinsonakinese. (*Wien. Klin. Wschr.*, 1961, 73 : 787-788.)

Birkmayer (W.). — Die Konservative Behandlung des Parkinson-Syndroms. (*Mkurse Aerztl. Fortbild.*, 1962, 12 : 367.)

Birkmayer (W.) und Hornykiewicz (O.). — Der L-Dioxyphenylalanin (L-Dopa) Effekt beim Parkinson Syndrom des Menschen : Zur Pathogenese und Behandlung des Parkinson Akinese. (*Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1962, 203 : 560-574.)

Birkmayer (W.) und Hornykiewicz (O.). — Weitere experimentelle Untersuchungen über L-Dopa beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus. (*Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1964, 206 : 367.)

Bloom (F.E.), Costa (E.), Oliver (A.P.) and Salmoiraghi (G.C.). — Caudate nucleus neurons : their responsiveness to ion to phoretically administered amines and the effects of anesthetic agents. (*Fed. Proc.*, 1924, 23, part. I. 249.)

Bremer (F.). — Physio-pathologie des syndromes choréiques, athétosiques et parkinsoniens. (*Revue Méd. Pharm.*, 1951, 7 : 3-12.)

Bucy (P.C.) et Earl Walker. — Rapports in Premier Congrès International des Sciences Neurologiques. Première journée commune. (Bruxelles, Ed. Act. Med. Belgica, 1957, 101-137.)

Carlsson (A.), Lindgvist (M.) and Magnusson (T.). — 3-4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxyttryptophan as reserpine antagonists. (*Nature*, 1957, 180 : 1200.)

Carlsson (A.), Lindgvist (M.), Magnusson (T.) and Waldeck (B.). — On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. (*Science*, 1958, 127 : 471.)

Carlton (P.T.). — Potentialisation of behavioral effect of amphetamine by iminodibenzyle. (*Psychopharmacologia*, 1961, 2 : 364-367.)

Charcot. — Leçons sur les maladies du système nerveux.

Claude (H.). — Troubles mentaux et organiques accompagnant le parkinsonisme. (*Revue Gén. Clin. Thérap.*, 5 mai 1939, 53 : 289-290.)

Cruchet. — Forme bradykinésique de l'encéphalomyélite épidémique. (*Revue Neurologique*, 1921, p. 665.)

Denny-Brown (D.). — The basal ganglia. (London, New York, Oxford University Press, 1962.)

Ehringer (H.) und Hornykiewicz (O.). — Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. (*Klin. Wschr.*, 1960, 38 : 1236-1239.)

Friedhoff (A.J.), Hekimian (L.), Alpert (M.) and Tobach (E.). — Dihydroxyphenylalanine and extrapyramidal disease. (*J.A.M.A.*, 1963, 184 : 285-286.)

Hassler R.), Riechert (T.), Mundinger (F.), Umbach (W.) and Ganglberger (T.A.). — Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. (*Brain*, 1960, 83 : 337-350.)

Herz (A.). — Zentrale cholinolytische Wirkung und antidepressiver Effekt. (*IV Meeting C.I.N.P.*, Birmingham, 1964.)

Hirschmann (J.) and Mayer (K.). — Zur Beeinflussung der Akinese und anderer extra-pyramidal motorischer Störungen mit L-Dopa. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1964, 89 : 1877-1880.)

Hornykiewicz (O.). — The role of brain dopamine in parkinsonism. (*Second Int. Pharmacol. Meet.*, Prague, août 1963 ; — *Biochem. Pharmacol.*, 1963, suppl. 12, 223.)

Houdart (R.). — Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. (*Rev. du Prat.*, 21 mars 1956, t. VI, n° 9, pp. 979-985.)

Ingram (W.R.). — Brain stem mechanism in behaviour. (*E.E.G. and Clin. Neurophysiol.*, Montréal-Boston, 1952, t. 4, pp. 394-406.)

LHERMITTE et CORNIL. — Etude clinique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens du vieillard. (*Rev. Neurol.*, 1921, p. 625.)

LIENAU (C.). — Neue Wege in Behandlung des parkinsons. (*Nervenartz*, Hamburg-Med., 17 mars 1956, pp. 391-393.)

McGEER (P.L.), BOULDING (J.E.), GIBSON (W.C.) and FOURKLES (R.G.). — Drug-induced extrapyramidal reactions : treatment with diphenylhydramine hydrochlorid and dihydroxyphenylalanine. (*J.A.M.A.*, 1961, 177 : 665-670.)

McGEER (P.L.) and ZELDOWICZ (L.R.). — Administration of dihydroxyphenylalanine to parkinsonian patients. (*Canad. Med. Assoc. J.*, 1964, 90 : 463-466.)

MAGOUN (H.W.) and RHINES (R.). — Spasticity, the strech reflex and extrapyramidal system. (*Amer. Lect. Ser.*, Springfield, Ill., Ch.C. Thomas, 1948, n° 9, vol. 6, p. 59.)

MATUSSEK (N.). — Wirkungsmechanismus antidepressiver. (*Pharmak. Nervenartz.*, 1964, 35, p. 341.)

MAZARS (G.). — Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. (*Gaz. Méd. de France*, 25 juin 1959, t. 66, n° 12, pp. 1063-1069.)

METTLER (F.A.). — Anatomie and physiology of the extrapyramidal motor passage. (*Ier Congrès International des Sciences Neurologiques*, Première journée commune, Bruxelles, 1957, pp. 11-37.)

MEYERS (R.), HAYNE (R.) and KNOTT (J.). — Electrical activity of the neostriatum, paeostriatum and neighboring structures in Parkinsonism and hemiballismus. (*J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1949, 12 : 111-123.)

MONAKOW (K.H. v.). — Das Parkinson-Syndrom Intern. (*Mschr. Psychiat. Neurol.*, 1960, suppl. 109.)

MORIN (G.). — Physiologie du système nerveux central. (Masson et Cie édit.)

NASHOLD (B.S.) and KIRSHNER (N.). — The metabolism of adrenalin and noradrenalin in patients with basal ganglia disease. (*Neurology*, 1963, 13 : 753-757.)

NAVARRO (G.). — Conditionned emotional response and psychotropic drugs. (*Acta Physiol. Lat.-Am.*, 1960, 10 : 122-128.)

OPPENHEIM. — Lehrbuch der Nervenkrankheiten. (Berlin, S. Karge edit., 1923.)

PARKINSON (J.). — An essay on the shaking palsy. (London, Whittingham and Rowland, 1817.)

RESNICK (R.H.), GRAY (S.J.), KOCH (J.P.) and TIMBERLAKE (W.H.). — Serotonin metabolism in paralysis agitans. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 110 : 77-79.)

RICHTER (R.). — Degeneration of the basal ganglia in monkeys from chronic carbon disulfide poisoning. (*J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1945, 4 : 324.)

Sabelli (H.C.), Levin (J.J.) and Toman (J.E.P.). — Cholinergic mechanisms and antidepressive agents. (*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1961, 37 : 87-92.)

Sano (I.) et al. — Die Katechinamine im Zentralnervensystem. (*Klin. Wschr.*, 1960, 38 : 57-62.)

Schmitt (H.), Schmitt (H.). — Valeur de la pharmacologie prévisionnelle dans le domaine des antidepresseurs dérivés de l'iminodibenzyle. (*Thérapie*, 1966, 21 : 653-674.)

Schwab (R.S.), England (A.C.) and Peterson (E.). — Akinesia in Parkinson's disease. (*Neurology*, janvier 1959, vol. 9, n° 1, pp. 65-72.)

Schwab (R.S.), Poryalia and Amesa. — Normal serum magnesium levels in Parkinson's disease. (*Neurology*, 1964, 14 : 855-856.)

Seiden (L.S.) and Carlsson (A.). — Temporary and partiel antagonism by L-dopa of reserpine-induced suppression of a conditioned avoidance response. (*Psychopharmacologia*, 1963, 4 : 416-423.)

Sherrington (C.S.). — Decerebrate rigidity. (*J. Physiol.*, 1898, 22 : 319-332.)

Sigg (E.B.), Soffer (L.), Gyermeck (L.). — Influence of imipramine and related psycho-active agents on the effect of 5-hydroxytryptamine and catecholamines on the cat nictating membrane. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1963, 142 : 13-20.)

Sigwald (J.). — Traitement des états dépressifs par perfusion intra-veineuse. (*Méd. et Hyg.*, 1966, 24 : 753-1096.)

Sigwald (J.), Bouttier (D.), Marques (Mlle), Basset (J.) et Gal (J.C.). — Amélioration de l'akinésie parkinsonienne par deux dérivés de l'iminodibenzyle. (*Rev. Neurologique*, 1959, t. 101, n° 4, pp. 583-584.)

Sigwald (J.), Bouttier (D.) et Grimberg. — Le réflexe de posture poplité. (*Rev. Neurologique*, 1958, t. 99, n° 5, pp. 578-580.)

Sigwald (J.), Bouttier (D.), Raymondeau (Cl.), Marques (Mlle) et Gal (J.G.). — Etude de l'action sur l'akinésie parkinsonienne de deux dérivés de l'iminodibenzyle. (*Presse Méd.*, 30 octobre 1959, vol. 67, n° 46, p. 1697.)

Sigwald (J.), Pluvinage (R.). — Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. (*E.M.C.*, « Syst. nerv. », t. I, 17.007 C.)

Sourkes (T.L.). — Cerebral and other diseases with disturbance of amine metabolism. (In *Progress in brain research*, H.E. Himwich and W.A. Himwich edit., 1964, vol. 8, Biogenic amine, 186-197.)

Sourkes (T.L.). — Formation of dopamine *in vivo* : relation to the function of the basal ganglia. (*Rev. Canad. de Biol.*, 1961, 20 : 187-196.)

— Physiology of the striopallidum in relation to extra-pyramidal function and disorders. Biochem. and neurolophysiol. Correlation of centrally actings drugs. (*Proc. Second Int. Pharmacol. Meet.*, Prague, 20-23 août 1963 ; Oxford, New York, Pergamon Press, 1964.)

Souques. — Rapport sur les syndromes parkinsoniens. (*E.M.C.*, « Syst. nerv. », t. I, 17.007 C.)

Spear (F.G.), Bain (G.A.F.) and Rodriguez (A.). — Some preliminary investigations of chlorimipramine. (*IV^e Congr. Mondial de Psychiatrie*, Madrid, 1966.)

Spiegel (E.A.). — Problems in Parkinson research regarding the mechanism of rigor, akinesia and tremor. (*Symposium Held in Miami-Beach*, 9-11 avril 1964.)

Théobald (W.), Buch (O.), Kunz (H.A.) et Morpurgo (Cl.). — Pharmacologie d'un antidépresseur, la 3-chloro-5-(3-diméthylaminopropyl)-10, 11-dihydro-5-H-dibenzo-(b, f)-azépine HCl. (*Travail des Laboratoires de Recherches J.R. Geigy S.A., Bâle.*)

Van Bogaert (L.). — Maladies extra-pyramidales. (In *Traité de Médecine*, Masson et Cie édit., 1947, p. 16.)

Van der Wende (G.) and Spoerlrin (M.T.). — Oxydation of dopamine to melanin by an enzyme of rat brain. (*Life Sci.*, 1963, 6 : 386-392.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV^e